Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND H. ZANGGER

UNTER MITWIRKUNG VON

M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZENER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID · H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK · L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN · B. KESIĆ-ZAGREB · A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER · F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · P. MAZEL-LYON · E. R. A. MEREWETHER-LONDON · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY · T. E. A. STOWELL-LONDON H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG · E. UEHLINGER-ZÜRICH E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM

E. HOLSTEIN BERLIN

E. LEDERER MÜNCHEN

L. TELEKY NEW YORK

H. ZANGGER ZÜRICH

14. BAND. 5. HEFT

MIT 23 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 8. MAI 1956)

SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1956

Arch. Gewerbepath.

Preis DM 28.60

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Knappenstraße 15

oder

Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Lichtenberg, Kielblockstraße 2

oder

Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9

oder

Dr. Ludwig Teleky, 96 Wadsworth Terrace, New York 40, N.Y., USA.

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

SPRINGER-VERLAG

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

---

14. Band **Inhaltsverzeichnis** **5. Heft**

Sonnet, J., et J. Prignot, Les glycoprotéines sériques dans la silicose et la silico-tuberculose des houilleurs. Avec 2 figures dans le texte 447

Pacséri, I., und L. Magos, Die Bedeutung der Verdoglobinbestimmung im Hinblick auf die chronische Einwirkung von aromatischen Amino- und Nitroverbindungen 461

Friebel, H., E. Gross, L. Immisch-Seehausen, K.-H. Linke und S. Sommer, Zur Toxicität von reinem Phthalsäureanhydrid und Rohprodukten aus der industriellen Phthalsäuresynthese. Mit 2 Textabbildungen . . . 465

Rózsahegyi, I., Die chronische Osteoarthropathie der Caissonarbeiter. Mit 3 Textabbildungen 483

Souček, B., und Z. Mádlo, Dithiocarbamincarbonsäuren als Abbauprodukte des Schwefelkohlenstoffs 511

Nesswetha, W., Klinische Untersuchungen zur Pathophysiologie des Schwefelkohlenstoffes unter besonderer Berücksichtigung des Herz-Kreislaufsystems. Mit 8 Textabbildungen 522

Mádlo, Z., und B. Souček, Reaktion des Schwefelkohlenstoffes mit Proteinen 554

Kellermann, K., G. Lehmann und H. Starlinger, Untersuchungen über die Schädlichkeit des Schweißrauches kalkbasischer Elektroden. Mit 8 Textabbildungen 558

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 447—460 (1956)

Clinique médicale A et Laboratoire de Médecine du Travail, Université de Louvain
(Prof. P. Lambin)

Les glycoprotéines sériques dans la silicose et la silico-tuberculose des houilleurs

Par
J. Sonnet et J. Prignot, Louvain

Avec 2 figures dans le texte

(Eingegangen am 24. Oktober 1955)

De nombreuses publications ont été consacrées, au cours de la dernière décade, à la signification clinique du taux des glycoprotéines sériques dans les états inflammatoires ou chez les porteurs de tumeurs malignes.

Ses variations dans la tuberculose, surtout pulmonaire, et chez l'animal tuberculisé, ont fait l'objet de plusieurs travaux.

Expérimentalement, Seibert et Seibert (1950) observent que l'injection d'une souche virulente de bacilles bovins provoque, chez le lapin, une élévation du taux des polysaccharides sériques (technique de Lustig et Langer modifiée), des mucoprotéines (technique de Winzler modifiée) et des protéines totales, proportionnelle à la diminution de poids des animaux; lorsque le taux de ces protéines est très élevé, la mort survient rapidement.

L'injection préliminaire de B.C.G. retarde et parfois supprime l'élévation des polysaccharides.

Weimer et Moshin (1953) constatent, après injection de bacilles de Koch humains chez 175 cobayes, une élévation statistiquement valable des protéines totales, des polysaccharides totaux (méthode à l'orcinol) et des polysaccharides des mucoprotéines, dans tous les groupes infectés, même traités par l'A.C.T.H., la cortisone ou la Streptomycine.

Les premières publications cliniques sur les *polysaccharides* sériques dans la tuberculose remontent à 1943. A ce moment, Seibert, Nelson et Seibert mirent en évidence, par la réaction au carbazole, une élévation des polysaccharides sériques parallèle, dans une certaine mesure, à l'étendue des lésions tuberculeuses, classées suivant les critères de l'American Tuberculosis Association.

Dans une publication ultérieure, Seibert, Seibert, Atno et Campbell (1947) rapportent des résultats du même ordre: la valeur normale moyenne des polysaccharides (103 mg-%) se retrouve dans les tuberculoses minimales actives (109 mg-%); la moyenne est plus élevée dans les tuberculoses moyennement étendues actives (136 mg-%), franchement augmentée dans les tuberculoses graves (159 mg-%); les différences de ces moyennes avec celle des sujets normaux sont significatives.

Il existe une corrélation positive entre le taux des polysaccharides et celui des α 2 globulines, négative entre les polysaccharides et les albumines. La corrélation est moins bonne entre polysaccharides et γ globulines.

Cohen, Bruce et Byham (1950), qui expriment leurs résultats en densité optique au photomètre de Klett-Summerson, après dosage par la méthode au tryptophane, observent une élévation du taux des polysaccharides parallèle à l'étendue de la tuberculose pulmonaire, dans les formes actives; l'élévation est déjà significative dans les cas moyennement avancés. Les formes stabilisées, quelle que soit leur étendue, ne diffèrent guère de la normale. Dans les bronchites non tuberculeuses, l'élévation est discrète, mais significative par rapport aux sujets normaux, quoique la V.S. ne soit pas toujours modifiée.

Les variations des mucoprotéines ont été étudiées parallèlement à celles des polysaccharides totaux par Turner et ses collaborateurs (1953) dans les formes stabilisées (18 cas) et évolutives (91 cas) de la tuberculose pulmonaire. Ces auteurs déterminent les mucoprotéines par la technique de Winzler et le taux des polysaccharides par le réactif de Dische à la diphénylamine, modifié par Ayala et ses collaborateurs. Ils obtiennent une valeur des polysaccharides normale dans les formes minimales et modérées, mais nettement élevée dans les formes actives graves. La valeur des mucoprotéines, légèrement élevée dans les formes stabilisées et minimales actives, monte assez nettement dans les formes modérées actives et très fortement dans les formes avancées.

L'élévation moyenne du taux des polysaccharides et des mucoprotéines dans les formes avancées est significative par rapport à tous les autres groupes.

La moyenne du rapport $\frac{\text{polysaccharides}}{\text{mucoprotéines} \times 100}$, qui est de 0,61 chez les sujets normaux, s'abaisse progressivement jusqu'à 0,26 et 0,29 dans les formes évolutives moyennes et graves, ce qui traduit, pour les cas avancés, une élévation des polysaccharides moindre que celle des mucoprotéines.

Les hexosamines ont été dosées dans la tuberculose pulmonaire par Christensen et Faber (1952), à l'aide de la technique de Elson et Morgan, modifiée par Sörensen. Ces auteurs ont observé chez 60 tuberculeux une élévation des hexosamines proportionnelle à la gravité des lésions. Leur taux moyen est de 113,6 mg-% dans les formes minimales, de 214,4 mg-% dans les formes avancées; il atteint 235 mg-% dans les formes graves compliquées d'empyème. La corrélation est positive avec les globulines ainsi qu'avec la vitesse de sédimentation, surtout lorsque celle-ci dépasse 60 mm.; dans les cas en voie d'amélioration, il y a une tendance à la diminution du taux d'hexosamine.

Stary, Bodur, Lisie et Batiyok (1953) observent sur 166 sérums de tuberculeux, une augmentation des hexosamines plus nette que celle des hexoses. La valeur moyenne des hexoses est de 120 mg-% chez 39 sujets normaux, de 124 mg-% dans 24 cas de tuberculose productive, de 170 mg-% dans 32 cas de tuberculose exsudative-productive, de 167 mg-% dans 23 formes exsudatives graves. Les moyennes sont statistiquement différentes d'avec les groupes normaux dans les formes exsudatives-productives et exsudatives graves; elles ne le sont pas dans les formes strictement productives.

Greenspan (1954) trouve un taux de mucoprotéines augmenté dans 17 cas de tuberculose active sur 19, normal dans 10 cas de tuberculose probablement inactive sur 11, normal dans 4 cas sur 4 de fibrose pulmonaire avec emphysème.

Galetti, Gilli, Loli-Piccolomini (1955) ont pratiqué chez 110 patients le dosage par une méthode à l'orcinol des polysaccharides du sérum total et des mucoprotéines. Le composant protéique de ces dernières a été estimé par une méthode au biuret. L'élévation des polysaccharides totaux et des deux composants des mucoprotéines est surtout marquée dans les formes bronchopneumoniques et en cas de lésions très avancées. Les lésions minimales actives de tuberculose fibreuse, fibronodulaire ou fibro-ulcéreuse n'entraînent qu'une augmentation légère des polysaccharides et des mucoprotéines. Le dosage de ces constituants permet d'apprécier l'involution ou la reprise évolutive des lésions.

Nous avons entrepris l'étude des glycoprotéines dans la silicose des houilleurs avec l'espoir de trouver dans leur détermination un élément de diagnostic différentiel entre la silicose simple et la silico-tuberculose.

La littérature est fort peu abondante au sujet du retentissement de la silicose sur ces constituants sanguins.

Dans un travail expérimental tout récent, Keyser et Hepplestox (1955) ont observé chez le lapin, après injection inta-péritoneale d'une suspension de silice, une augmentation du taux sérique des polysaccharides. Leur élévation est maximale de 1 à 3 jours après l'injection et le retour à la normale se produit après 10 jours. La cortisone n'empêche pas l'élévation du taux des polysaccharides provoquée par la silice, tandis qu'elle inhibe partiellement la fibrose et la macrophagocytose. Chez les lapins non traités par la cortisone, la fibrose silicotique et la réponse macrophagique deviennent prédominantes à un moment où le taux des polysaccharides décroît. Cette expérience montre une relation entre l'inflammation aigue et l'élévation du taux des polysaccharides, mais non entre celui-ci et la fibrose.

Chez l'homme, les relations entre la silicose et le taux des sucres liés aux protéines ont fait l'objet de deux communications aux «Journées des pneumoconioses de Bochum» (1955).

Pernis a déterminé dans 28 cas de silicose, les hexoses de la mucoprotéine par la méthode à l'orcinol selon la technique de Winzler, les résultats étant exprimés en mg d'hexose par 100 ml de sérum.

Alors que la valeur moyenne est de 12,9 mg chez les sujets normaux, elle atteint 17,2 mg dans 6 cas de silicose non confluente (types 1—2—3 de la classification internationale), 19,2 mg dans 7 cas de silicose confluente (type A de la classification internationale), 20,2 mg dans 4 cas de silicose (1—2—3 ou A) compliquée d'une tuberculose cavitaire évolutive, et 33,8 mg dans 11 cas de silicose massive compliquée ou non d'une silicose active (B—C—D de la classification internationale).

Pernis conclut que la présence simultanée d'une tuberculose cavitaire ne paraît pas influencer considérablement le taux des mucoprotéines. Ses résultats confirment, d'après lui, l'élévation régulière des mucoprotéines dans les cas d'activation des processus de néoformation ou de remaniement du tissu fibreux. Il attribue l'augmentation sérique des mucoprotéines à leur passage dans la circulation après leur formation par les fibroblastes au niveau du processus silicotique: il cite d'autres travaux de la Clinique du travail de Milan, montrant que l'on peut extraire des mucoprotéines de nodules silicotiques du poumon humain.

A ce même congrès, van Mechelen fit connaitre nos premiers résultats, qui portaient à ce moment sur les mucoprotéines de 35 sujets.

Méthodes

Les aldoses liés aux protéines sériques (galactose, mannose, fucose) ont été dosés par une méthode à l'anthrone analogue à celle qui fut proposée par Holt (1954).

Exprimé en galactose-mannose, le taux moyen observé chez 25 sujets normaux des deux sexes âgés de 20 à 30 ans est de 115 mg pour 100 ml de sérum. L'écart type est de $\pm$ 9,4 mg. Les valeurs moyennes obtenues dans notre série de sujets normaux sont donc très proches de celles que donne Holt (120 mg).

Les mucoprotéines sériques solubles dans l'acide perchlorique 0,6 M ont été dosées par la méthode de Winzler et coll. (1948—1955).

Nous n'avons toutefois utilisé qu'un ml de sérum, tout en maintenant une concentration finale d'acide perchlorique de 0,6 M identique à celle de la technique originale. Après précipitation par l'acide phosphotungstique et redissolution par le carbonate de soude, les mucoprotéines ont été dosées par le réactif des phénols de Folin et Ciocalteu. La concentration moyenne exprimée en mg de tyrosine, observée chez 15 individus normaux des deux sexes âgés de 20 à 30 ans, est de 3,7 mg avec un écart type de $\pm$ 0,64 mg [1].

Composition du groupe. Nous avons examiné 100 pneumoconiotiques du bassin houiller de Campine, exposés pendant 10 ans au moins à un empoussiérage important. L'âge moyen du groupe (51,5 ans) est assez élevé, par suite de la prédominance des mineurs pensionnés. Le dosage des hydrates de carbone liés aux protéines fut pratiqué dans l'ensemble des cas; celui des mucoprotéines chez 50 sujets.

[1] Nous remercions Melles Gillant et Robberechts pour leur assistance technique.

Critères de classement. Les cas ont été classés en 7 catégories d'après l'aspect radiologique: fibrose discrète, lésions nodulaires, condensations non définies (correspondant globalement au stade A de la classification de Cardiff-Douai), pseudotumeurs symétriques, pseudotumeurs asymétriques (unilatérales, ou atteignant deux lobes d'un côté et un de l'autre, ou pseudotumeur nette d'un côté avec condensation discrète de l'autre), pseudotumeurs excavées (sans bacilles), silico-tuberculose (bacillifère à un moment quelconque de la maladie).

Pour l'étude statistique, les cas ont été regroupés en: silicose non confluente (fibrose discrète et nodules), silicose confluente (condensations, pseudotumeurs asymétriques et symétriques), pseudotumeurs excavées, silico-tuberculose, afin de disposer dans chaque groupe d'un nombre de cas suffisant. La classe des « pseudotumeurs excavées non bacillifères » reste séparée des silicoses confluentes, car elle constitue un groupe très homogène et distinct.

La classification des cas a été pratiquée préalablement à la collection des résultats.

On a considéré comme peu évolutifs, les cas où la comparaison de deux clichés radiographiques pris au moment de l'examen et au cours des années précédentes, ne montre pas de modifications sensibles; comme franchement évolutifs, ceux où l'examen révèle le passage d'une silicose non compliquée à une silicose confluente, ou l'extension notoire de celle-ci au cours des dernières années. Certaines observations ont dû être écartées pour l'étude de l'évolution, à défaut de radiographie antérieure.

Résultats

1° *Polysaccharides* (Tableaux 1 et 3; Figure 1)

L'élévation du taux moyen des polysaccharides est significative par rapport aux sujets normaux pour l'ensemble des pneumoconioses non confluentes. La considération séparée des fibroses débutantes et des nodulaires indique que la tendance à l'élévation se manifeste de façon précoce. L'augmentation tend à s'accentuer dans les formes confluentes. La silico-tuberculose a fourni une moyenne encore plus élevée, sans que la différence entre les moyennes des silicoses confluentes et des silico-tuberculoses soit statistiquement significative. Dans les formes confluentes évolutives, les valeurs moyennes des polysaccharides sont supérieures à celles observées dans les fibroses confluentes stabilisées: nous

Tableau 1. *Polysaccharides valeurs moyennes* ($\bar{x}$); *Déviation standard* (s); *erreur type de la moyenne* ($s_{\bar{x}}$) *et coefficient de variation* (v) *aux divers stades de la pneumoconiose*

Type de cas	Nombre de cas	Age moyen	Nombre d'années de fond	$\bar{x}$ mg-%	s mg-%	$s_{\bar{x}}$ mg-%	v %
Sujets normaux	25	± 25	—	115,1	10,25	2,05	8,90
Fibroses discrètes	13	54,8	22,50	150	21,96	6,09	14,44
Nodules	12	50,60	23,82	147,5	22,87	6,61	15,50
Condensations non définies	16	49,06	25,38	148,7	21,94	5,48	14,75
Pseudotumeurs symétriques	13	48,54	23,70	168,8	28,62	8,27	16,96
Pseudotumeurs asymétriques	13	52,41	23	171,7	34,14	9,75	19,85
Pseudotumeurs excavées	5	51,40	24	177,4	46,42	20,72	26,18
Silico-tuberculose	28	51,63	22,55	173	38,90	7,35	22,48

Tableau 2. *Mucoprotéines*

Type de cas	Nombre de cas	Age moyen	Nombre d'années de fond	$\bar{x}$ mg-%	s mg-%	$s_{\bar{x}}$ mg-%	v %
Sujets normaux	15	± 25	0	3,48	0,648	0,176	18,4
Fibroses discrètes	8	54,5	25	3,68	0,529	0,188	14,37
Nodules.	7	50	29,3	5,53	1,20	0,452	21,69
Condensations non définies .	7	51,28	26,5	4,37	0,787	0,290	18
Pseudotumeurs symétriques .	7	49,85	26,14	5,66	1,356	0,511	24,02
Pseudotumeurs asymétriques	6	46,53	21	6,19	1,400	0,570	22,61
Silico-tuberculoses	14	51,50	23,32	6,71	3,016	0,806	46,43

Tableau 3. *Valeurs du t calculé à partir des différences entre les moyennes des polysaccharides.* (Les valeurs significatives sont en italiques[1])

Type de cas	Nombre de cas	$\bar{x}$ des polysaccharides	Valeurs du t			
			Sujets normaux	Pneumoconioses non confluentes	Pneumoconioses confluentes	Pseudotumeurs excavées
Sujets normaux	25	115,1				
Pneumoconioses non confluentes	25	148,8	*7*			
Pneumoconioses confluentes. .	39	162,0	*7*	1,8		
Pseudotumeurs excavées . . .	5	177,4	*6,4*	*2,12*	0,91	
Silico-tuberculoses	28	173,0	*7,2*	*2,75*	1,2	0,22

Tableau 4. *Valeurs du t calculé à partir des différences entre les moyennes des mucoprotéines.* (Les valeurs significatives sont en italiques[1])

Type de cas	Nombre de cas	$\bar{x}$ des mucoprotéines	Valeurs du t		
			Sujets normaux	Pneumoconioses non confluentes	Pneumoconioses confluentes
Sujets normaux	15	3,48			
Pneumoconioses non confluentes	15	4,54	*2,9*		
Pneumoconioses confluentes. .	20	5,45	*5,3*	1,76	
Silico-tuberculoses	14	6,71	*4*	*2,5*	1,6

[1] Le t de Student a été calculé selon la formule: $t = \dfrac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{s\sqrt{\left(\dfrac{1}{N_1} + \dfrac{1}{N_2}\right)}}$ et considéré comme significatif lorsque sa valeur dépasse celle attendue pour $P = 0{,}05$; dans ces conditions, si les échantillons proviennent de populations à distribution normale, les dispersions ont 95 chances sur 100 de ne pas être dues au hasard.

notons une valeur moyenne de 182 mg-% pour 12 cas évolutifs, alors que le taux moyen n'est que de 147 mg-% dans 14 cas peu évolutifs; cette différence est statistiquement significative ($t = 2{,}9$).

Dans le groupe de silico-tuberculoses (Tableau 5), les formes cavitaires montrent des altérations plus nettes que les formes non cavitaires. Les cas fraichement dépistés présentent des anomalies plus graves que les cas traités et surtout que les cas stabilisés. Les cas bacillifères fournissent, au moment de l'examen, un taux moyen plus élevé que ceux à expectoration négative. Les élévations les plus marquées des polysaccharides

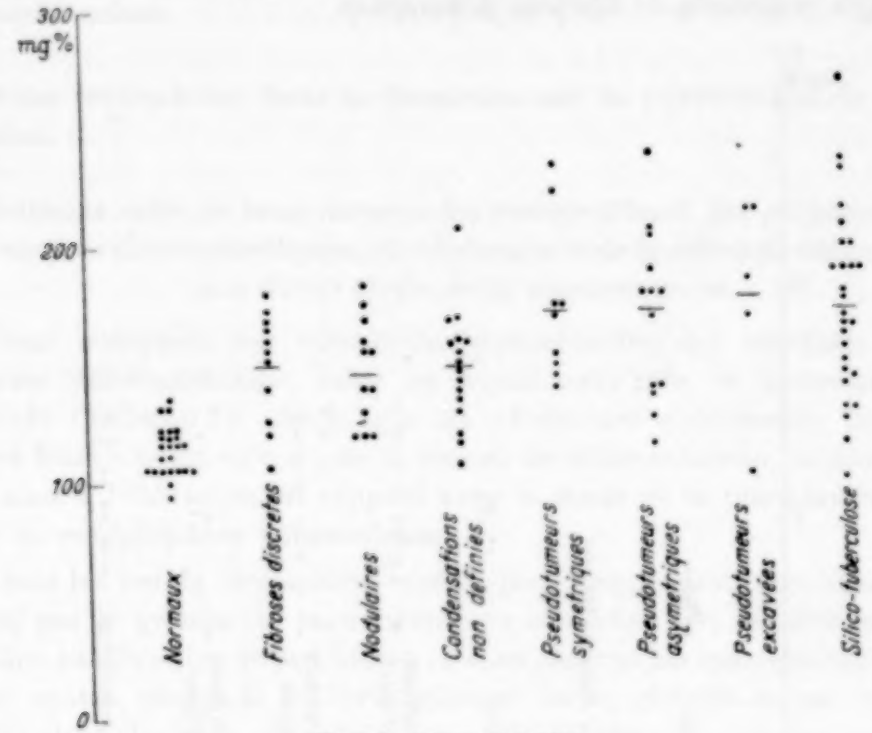


Fig. 1. Polysaccharides

s'observent dans les cas de creusement récent de la fibrose, que la cavitation soit due à la tuberculose ou à d'autres facteurs.

Tableau 5. *Étude des cas de silico-tuberculose*

	Type de cas	Polysaccharides		Mucoprotéines	
		Nombre de cas	$\bar{x}$	Nombre de cas	$\bar{x}$
1°	Cas cavitaires	14	187	5	8,87
	Cas non cavitaires	11	160	8	5,65
2°	Cas fraichement dépistés, non traités				
	cavitaires	7	201	3	11,4
	non cavitaires	3	170	3	4,98
	Cas traités mais incomplètement stabilisés				
	cavitaires	5	186	1	4,97
	non cavitaires	3	182	1	9,01
	Cas complètement stabilisés	4	134	3	5,66
3°	Cas bacillifères	18	184	8	6,51
	Cas non bacillifères	9	154	5	5,18

2° *Mucoprotéines* (Tableaux 2 et 4; Figure 2)

Comme pour les polysaccharides, le taux moyen des mucoprotéines est plus élevé dans le groupe des pneumoconioses non confluentes qu'à l'état normal et plus élevé encore dans les formes confluentes et la silico-tuberculose. Incontestable dans les formes nodulaires, la tendance à l'élévation des mucoprotéines n'a toutefois pû être mise en évidence dans notre série restreinte de fibroses débutantes.

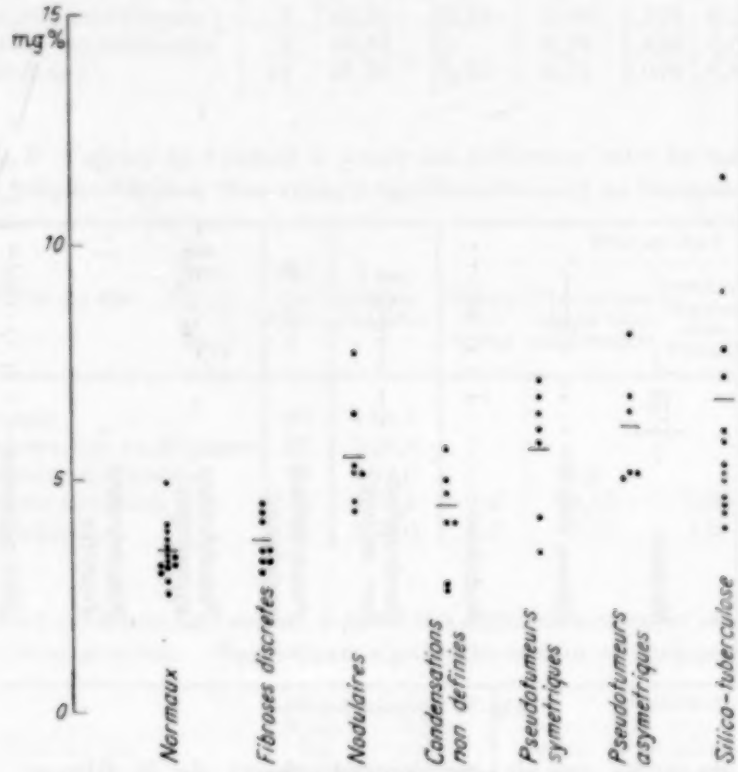


Fig. 2. Mucoprotéines

Dans un cas de pseudotumeur excavée non bacillifère, le taux de mucoprotéine était élevé (8,13 mg-%).

Le taux moyen des mucoprotéines des formes évolutives de fibrose confluente (6,33 mg-%) est, comme celui des polysaccharides, supérieur à celui des formes stables (4,73 mg-%). Le nombre de cas dont nous disposons pour les mucoprotéines ne se prête pas au travail statistique. Le comportement des mucoprotéines dans les silico-tuberculoses est dans l'ensemble analogue à celui des polysaccharides.

3° *Rapport mucoprotéines/polysaccharides* (Tableau 6)

Le calcul du rapport mucoprotéines/polysaccharides fournit une valeur moyenne normale dans les pneumoconioses non confluentes; on observe une prédominance des valeurs élevées du rapport dans les formes confluentes de la silicose et dans la silico-tuberculose.

Tableau 6. *Rapport mucoprotéines × 100/polysaccharides*

Type de cas	Nombre de cas	$\bar{x}$	Nombre de cas ayant une valeur				
			< 2	2—3	3—4	4—5	> 5
Sujets normaux	15	3,05	—	—	—	—	—
Pneumoconioses non confluentes	13	2,98	1	7	3	2	—
Pneumoconioses confluentes. .	17	3,31	2	4	8	3	—
Silico-tuberculoses	14	4,06	0	2	6	2	4

Nous reviendrons dans la discussion sur la signification de ce phénomène.

4° Relations entre les taux moyens des mucoprotéines, des polysaccharides, des fractions électrophorétiques, du fibrinogène et de la vitesse de sédimentation aux divers stades de la pneumoconiose

Pour comparer les variations quantitatives des résultats de ces diverses déterminations, nous les avons exprimés en pourcent de la normale (Tableau 7). Alors-que les albumines s'abaissent, toutes les autres fractions de même que la vitesse de sédimentation, montrent une tendance à l'élévation en rapport avec le stade de la pneumoconiose ou avec sa complication tuberculeuse.

Dans les cas de creusement récent (processus nécrotiques aigus représentés par le groupe de pseudotumeurs excavées non bacillifères et par certains cas de silico-tuberculose), ce sont surtout les mucoprotéines, et de façon moins marquée le fibrinogène et les α_2 globulines qui montrent les élévations les plus caractéristiques. Ces fractions protéiques paraissent donc être les facteurs sanguins influencés le plus par les processus de nécrose rapide d'origine tuberculeuse ou non; ils méritent dans la silicose le nom d'«acute phase reactants» qui leur a été conféré dans d'autres

Tableau 7

Type	V.S. 5,2 mm = 100 %	Fibrinogène 346 mg = 100 %	Albumines 4,27 g = 100 %	α_1 0,33 g = 100 %	α_2 0,56 g = 100 %	β 0,73 g = 100 %	γ 1,18 g = 100 %	Mucoprotéines 3,5 = 100 %	Polysaccharides 115 = 100 %
Sujets normaux	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Fibroses discrètes	119 %	82 %	90 %	94 %	105 %	107 %	104 %	106 %	130 %
Nodules	183 %	100 %	90 %	103 %	118 %	107 %	116 %	157 %	128 %
Condensations non définies	360 %	104 %	86 %	103 %	123 %	115 %	119 %	126 %	130 %
Pseudotumeurs symétriques	452 %	131 %	85 %	112 %	130 %	119 %	126 %	163 %	147 %
Pseudotumeurs asymétriques	350 %	119 %	85 %	124 %	140 %	126 %	130 %	177 %	149 %
Pseudotumeurs excavées .	1154 %	178 %	64 %	139 %	179 %	124 %	151 %	231 %	154 %
Silico-tuberculose	490 %	142 %	76 %	121 %	138 %	114 %	129 %	191 %	150 %
Silico-tuberculose cavitaire fraiche . . .	1365 %	187 %	61 %	124 %	157 %	126 %	144 %	325 %	174 %

secteurs de la pathologie. L'élévation des autres constituants semble parallèle à l'importance de la pneumoconiose proprement dite.

Discussion

En vue de l'interprétation de nos résultats, il importe de rechercher si les différences observées entre les divers groupes de silicotiques ne sont pas dues à l'intervention de facteurs indépendants de la pneumoconiose.

Shetlar et ses collaborateurs admettent que le taux des polysaccharides augmente avec l'*âge*. Entre un groupe de 18 adultes jeunes (21 à 32 ans) et un groupe de 15 vieillards (61 à 85 ans), ces auteurs ont constaté une élévation de 17% des polysaccharides totaux. Nos observations mettent en évidence des variations nettement plus importantes: le groupe des fibroses discrètes montre déjà une élévation de 30% par rapport au sujets normaux de 25 à 30 ans. D'autre part, l'âge moyen de nos différentes catégories de silicotiques est sensiblement le même, malgré des taux de polysaccharides croissant avec les progrès de la maladie ou sa complication tuberculeuse. L'âge moyen élevé de nos sujets ne suffit donc pas à expliquer l'importance des variations du taux des polysaccharides.

Les *bronchites chroniques* banales peuvent s'accompagner d'après Cohen d'une augmentation des polysaccharides, qui demeure toutefois discrète, ne dépassant pas 13% en moyenne. Pareille élévation est nettement inférieure à celle que nous avons notée dès le stade de fibrose discrète. L'existence d'une bronchite associée ne suffit donc pas à expliquer les modifications présentes dans nos cas. Il faut admettre que le processus silicotique, compliqué ou non de tuberculose, est la cause essentielle de l'élévation des polysaccharides dans les cas étudiés.

Pour préciser la signification clinique de cette réaction de l'organisme, il convient de se demander si l'élévation des glycoprotéines est parallèle à l'importance des lésions, si elle est fonction de leur caractère évolutif, si elle permet de différencier la silicose de la silico-tuberculose et si les deux méthodes utilisées donnent des renseignements équivalents.

Alors que les polysaccharides restent habituellement normaux dans la tuberculose pulmonaire minimale active (Seibert et coll., Cohen et coll., Turner et coll., Christensen et Morgan Faber), ils s'élèvent dès les stades initiaux de la silicose. Ceux-ci, dont la traduction radiologique est un aspect de fibrose discrète, correspondent déjà à une assez grande diffusion de la fibrose, qui s'étend souvent à l'ensemble des champs pulmonaires, alors que dans les tuberculoses minimales le processus inflammatoire est limité à un petit secteur du poumon.

Le classement des résultats selon les stades de la silicose montre une élévation progressive des mucoprotéines et des polysaccharides (figure 1

et 2). L'élévation des glycoprotéines, particulièrement marquée dans les formes très progressives, permet d'en apprécier le caractère évolutif. Il n'est toutefois pas possible au moyen de ces dosages de distinguer une silicose d'une silico-tuberculose. On ne doit pas s'en étonner, car tout processus inflammatoire septique ou non peut s'accompagner d'une élévation des globulines α_2, du fibrinogène, des polysaccharides et des mucoprotéines sériques.

Bien que les résultats de nos dosages autorisent des conclusions valables pour les catégories de cas que nous avons définies, les indications fournies dans les cas individuels doivent être interprétées avec prudence. On ne peut tirer du dosage isolé aucune conclusion formelle quant au stade ou à l'évolutivité de la pneumoconiose, car les valeurs observées dans chaque classe chevauchent celles des catégories voisines.

Dans l'ensemble, les variations des polysaccharides sont parallèles à celles des mucoprotéines. Toutefois dans les stades avancés de la pneumoconiose et de la tuberculose pulmonaire (Turner et coll.), l'élévation des mucoprotéines est plus marquée que celle des polysaccharides[1].

On s'explique aisément pourquoi les réponses fournies par ces deux dosages ne sont pas absolument superposables. La méthode à l'anthrone donne la mesure des aldoses (galactose — mannose — fucose) liés à toutes les fractions sériques. La majeure partie de ces glucides se situe dans le groupe des globulines α, mais une part non négligeable provient des globulines γ[2]. Par contre, le dosage des mucoprotéines mesure le taux de trois glycoprotéines, dont la plus abondante possède une mobilité analogue à celle des globulines α_1.

Le problème de l'origine des glycoprotéines sériques mérite d'être évoqué dans le cadre de ce travail.

Certains auteurs estiment que les remaniements du tissu conjonctif libèrent des glycoprotéines. Pour Gersh et Catchpole (1949, 1950), la substance fondamentale serait dépolymérisée et solubilisée au cours des processus inflammatoires. Pour appuyer ce point de vue, Catchpole a montré que les tissus de soutien voisins d'une tumeur transplantée chez la souris étaient plus riches en substances analogues au «seromucoïd» que

[1] Si on étudie le t de Student des différences entre les moyennes des polysaccharides sur le même nombre de cas (50), que pour les différences des moyennes des mucoprotéines, on constate que sa valeur est plus élevée pour les mucoprotéines que pour les polysaccharides.

	Mucoprotéines	*Polysaccharides*
Pneumoconioses non confluentes et pneumoconioses confluentes	t 1,76	t 1,09
Pneumoconioses non confluentes et silico-tuberculose	t 2,5	t 1,55

[2] Les globulines α_2 contiennent 6% d'aldoses alors que les globulines γ n'en contiennent que 2,8%.

le tissu conjonctif prélevé à distance de la tumeur. Dans le même ordre d'idées, Pernis croit pouvoir affirmer que l'élévation des mucoprotéines sériques dans la silicose est due à l'activité accrue des fibroblastes au niveau des processus silicotiques.

A notre avis, de nombreux problèmes doivent être résolus avant qu'on puisse accepter ces interprétations. Il faut notamment expliquer pourquoi les mucoprotéines sériques ne contiennent pas d'acides uroniques, mais bien de l'acide sialique (Odin et Werner 1952), alors que les tissus de soutien sont très riches en acide glycuronique. Il sera également nécessaire de préciser le rôle que le foie joue dans la régulation des glycoprotéines, car il a été établi que le taux des mucoprotéines est abaissé au cours des hépatites et des cirrhoses (Greenspan 1954) et que le foie du rat synthétise la majeure partie de la composante protéique des mucoprotéines (Miller 1955).

L'interprétation pathogénique est plus complexe encore dans le cas des polysaccharides totaux. En effet cette mesure donne le taux global des aldoses liés à toutes les glycoprotéines sériques. Chez le sujet normal, les mucoprotéines contiennent 10% et l'ensemble des globulines α, 50% des glucides totaux. On comprend ainsi pourquoi dans les expériences de Keyser et Hepplestox, l'injection de silice dans la cavité péritonéale du lapin provoque une élévation des polysaccharides au stade de la réaction exsudative, habituellement caractérisé par une élévation prédominante des globulines du groupe α.

Il est plus difficile, à première vue, d'expliquer pourquoi nous trouvons une tendance à l'élévation des polysaccharides parallèle à l'aggravation des lésions silicotiques, alors que dans les recherches de Keyser et Hepplestox la fibrose installée n'influence plus le taux des polysaccharides. La raison de cette discordance apparente est que les opacités radiologiques du poumon silicotique ne peuvent être considérées comme identiques aux foyers de fibrose aseptique obtenus expérimentalement. Les lésions de la silicose humaine sont beaucoup plus complexes: le caractère progressif de la fibrose, les processus nécrotiques et exsudatifs associés, septiques et aseptiques, rendent compte aisément de l'élévation des glycoprotéines observée dans nos cas cliniques.

Zusammenfassung

Die Autoren haben in 50 Fällen von Silikose und Siliko-Tuberkulose den Serumgehalt der Mucoproteine nach der Methode von Winzler und in 100 Fällen den Gehalt der Polysaccharide durch Bestimmung der gebundenen Aldosen mittels der Anthron-Methode bestimmt.

Gegenüber den Normalwerten steigt der Wert der Mucoproteine und der Polysaccharide auf deutliche Weise bereits im Stadium der

nicht-konfluierenden Pneumonokoniose. Im Ballungsstadium und insbesonders bei Siliko-Tuberkulose zeichnet sich diese Erhöhung noch deutlicher ab.

Im fortgeschrittenem Stadium der Pneumonokoniose steigen die Mucoproteine mehr an als die gebundenen Aldosen. Gegenüber den stationär bleibenden Fibrosen zeigen die fortschreitenden Fibrosen mit Ballungsstadium eine deutlichere Erhöhung der Mucoproteine und der gebundenen Aldosen.

Die höchsten Mittelwerte der Mucoproteine und Polysaccharide findet man in den frischen, kavernösen und bacillenreichen Formen der Siliko-Tuberkulose.

Obwohl die Mittelwerte dieser Bestimmungen eine Differenz je nach dem Stadium der Pneumonokoniose zeigen, erlaubt die Bestimmung der Mucoproteine und der Polysaccharide keine formellen Rückschlüsse im Einzelfall, da die individuellen Werte der verschiedenen Stadien sich auch überdecken.

Die Erhöhung der Serum-Glykoproteine scheint die Folge der Reizung eines generellen Reaktionsmechanismus durch die Pneumonokoniose zu sein.

Die Bestimmung der Mucoproteine ist der der Polysaccharide vorzuziehen, da sie im Laufe der Pneumonokoniose eine größere Schwankungsbreite zeigt.

Bibliographie

Balgairies, E., J. Aupetit, G. Declercq, P. Foubert, J. J. Jarry et P. Nadiras: Présentation d'une classification des pneumoconioses. Rev. Méd. Min. **5**, 13 (1952). — Catchpole, H. R.: Serum and tissue glycoproteins in mice bearing transplantable tumors. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **75**, 221 (1950). — Christensen, O., u. M. Faber: The hexosamine content of serum in pulmonary tuberculosis. Acta tbc. scand. (København.) **26**, 212 (1952). — Cohen, R. J., and B. Byham: Variation in the serum polysaccharide and sedimentation rate in clinic Patients. J. of Labor. a. Clin. Med. **35**, 869 (1950). — Galetti, F., G. Gelli u. M. Loli-Piccolomini: Serum glycoprotein levels in pulmonary tuberculosis. Acta tbc. scand. (København.) **31**, 185 (1955). — Gersh, I., and H. R. Catchpole: The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. Amer. J. Anat. **85**, 457 (1949). — Greenspan, E. M.: Survey of clinical significance of serum mucoprotein level. Arch. Int. Med. **93**, 863 (1954). — Holt, C. V.: Eine Methode zur Bestimmung des Neutralen Hexosanteils der Proteine des Blutserums. Klin. Wschr. **1954**, 661. — Keyser, J. W., et A. C. Hepplestone: Correlation of serum polysaccharide levels with the phase of experimental inflammation. Résumé des communications du 3e Congr. Internat. de Biochimie, p. 122, 1955. — Miller, L. L.: The dominant role of the liver in the synthesis of the plasma mucoproteins as studied with the aid of 35 S labeled sulfate lysine 6-C^{14} and acetate 1-C^{14}. Résumé des communications du 3e Congr. Internat. de Biochimie, p. 45, 1955. — Pernis, B.: Das Verhalten der Mukoproteinen im Serum von Silikose-Kranken. Journées des Pneumoconioses de Bochum 1955. — Prignot, J.: Le fibrinogène sanguin dans la silicose et la silico-tuberculose des houilleurs. Arch. belges Méd. Soc. **13**, 423 (1955). —

Les protéines sériques dans la silicose et la silico-tuberculose des houilleurs. Arch. belg. Méd. Soc., à paraitre. — Seibert, F. B., J. W. Nelson and M. V. Seibert: Correlation of extent of tuberculosis with amount of polysaccharide in the serum. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **52**, 219 (1943). — Seibert, F. B., and M. V. Seibert: Significance of changes in the content of serum polysaccharide during sensitisation and development of tuberculosis. Amer. Rev. Tbc. **62**, 67 (1950). — Seibert, F. B., M. V. Seibert, A. J. Atno and H. W. Campbell: Variation in protein and polysaccharide content of sera in the chronic diseases, tuberculosis, sarcoïdosis and carcinoma. J. Clin. Invest. **26**, 90 (1947). — Shetlar, M. R.: The polysaccharides of serum proteins in cancer. Texas Rep. Biol. a. Med. **10**, 228 (1952). — Shetlar, M. R., J. V. Foster, K. H. Kelly and M. R. Everett: Serum polysaccharide level in the normal state. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **69**, 507 (1948). — Sonnet, J., et J. Prignot: Journées des Pneumoconioses de Bochum 1955. — Stary, Z., H. Bodur, S. G. Lisie u. E. Batiyok: Über die Polysaccharide des Blutserums und die bei der Lungentuberkulose auftretenden Typen der Polysaccharidämie. Klin. Wschr. **1953**, 399. — Turner, G. C., F. Schaffner, D. E. Esbaugh and J. de la Huerga: Serum mucoproteins in pulmonary tuberculosis. Dis. Chest **23**, 154 (1953). — Weimer, H. E., and J. R. Moschin: Serum glycoprotein Concentration in experimental tuberculosis of Guinea Pigs. Amer. Rev. Tbc. **68**, 594 (1953). — Winzler, R. J.: Determination of serum glycoproteins. Methods of biochemical analysis, Vol. II. New York: Interscience Publ. 1955. — Winzler, R. J., A. W. Devor, J. W. Mehl and I. M. Smyth: Studies on the mucoprotein of human plasma. I. Determination and isolation. J. Clin. Invest. **27**, 609 (1948).

Dr. J. Sonnet et J. Prignot, Leuven, Med. Univ.-Klinik

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 461—464 (1956)

Aus dem Staatlichen Institut für Arbeitshygiene, Budapest
(Direktor: Dr. med. N. Timár)

Die Bedeutung der Verdoglobinbestimmung im Hinblick auf die chronische Einwirkung von aromatischen Amino- und Nitroverbindungen

Von

I. Pacséri und L. Magos, Budapest

(Eingegangen am 12. Januar 1956)

Die Toxicität der aromatischen Nitro- und Aminoverbindungen wird durch die Bildung von Hämiglobin (Methämoglobin) sehr augenscheinlich dargestellt. Es ist bekannt, daß nach der akuten Vergiftung und selbst nach kurzem Kontakt mit Nitrobenzol oder Anilin die Hämiglobinkonzentration ansteigt; allerdings wird dieses Hämiglobin innerhalb kurzer Zeit wieder in Hämoglobin zurückverwandelt (Issekutz). Die Wirksamkeit der aromatischen Nitro- und Aminoverbindungen ist jedoch nicht auf die reversible Bildung von Hämiglobin beschränkt. Tierversuche (Restorf; Richardson; Dog, Bierman und Schimkin), Fälle von Sulfonamidbehandlung (Harrop und Waterfield; Reynolds und Ware) und Fälle des Mißbrauchs von Acetanilid oder Phenacitin (Schaub, Bühlmann und Maier; Begg) zeigen, daß die einzige erkennbare Veränderung manchmal in einer irreversiblen Oxydation des Hämoglobin zu Verdoglobin beruht. Im Gegensatz zu Hämiglobin verschwindet Verdoglobin erst mit der Zerstörung der Erythrocyten aus dem Blut (Kiesen und Seipelt; Jope).

Die vergleichsweise größere Stabilität des Verdoglobin dem Hämiglobin gegenüber macht die Verdoglobinbestimmung zum geeigneten Test bei entsprechender Exposition, zumal da auch subtoxische Zustände erfaßt werden können. Zweck unserer Versuche war es herauszufinden, ob der Nachweis des Verdoglobin ein geeignetes Mittel zur Erkennung bestimmter Expositionsart ist.

Methodik

In 6 Fabriken wurden 94 Arbeiter meist zwei- oder dreimal untersucht. Hämoglobin, Hämiglobin und Verdoglobin wurden mit dem Pulfrich-Photometer bestimmt [Hämoglobin und Hämiglobin entsprechend dem von Evelyns und Malloys, von Bálint, Juhész und Pethes (Hämoglobin) und Magos und Szirtes (Hämiglobin) am Stufenphotometer angewendetes Verfahren; Verdoglobin nach Magos und Szirtes].

Kontrolluntersuchungen an 50 Personen nach obigen Methoden ergaben 0,22 $\pm$ 0,14 g-% als normalen Hämiglobinwert, 0,50 g-% als obere Grenze; von Verdoglobin fand sich normalerweise 0,08 $\pm$ 0,05 g-%, als obere Grenze 0,18 g-%.

Ergebnisse

In 220 Fällen wurde Hämiglobin bestimmt; die Verdoglobinbestimmung erfolgte bei 204 Arbeitern der 6 Fabriken. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Art des Betriebes	Giftstoffe	Grad der Exposition[1]	Hämiglobin (g-%)		Verdoglobin (g-%)	
			Mittelwert	mittlere Abweichung	Mittelwert	mittlere Abweichung
Äthylanilin-, Dimethylanilin-, Acetanilidgewinnung	Anilin, Mono- und Diäthylanilin, Dimethylanilin, Acetanilid	äußerst gering. Gelegentlich Cyanose auf Grund von Hautresorption	0,67	0,74	0,19	0,15
Phenacetingewinnung	p-Nitrochlorbenzol, Nitrophenetol, Phenetidin, Phenacetin	gering	0,78	0,37	0,20	0,14
Nitrobenzolgewinnung	Nitrobenzol, p-Nitrochlorbenzol, Dinitrochlorbenzol, Nitroäthylbenzol	gering	0,61	0,38	0,27	0,14
Anisidingewinnung	p-Nitrochlorbenzol, Nitroanisol, Anisidin	mittelmäßig	0,67	0,39	0,32	0,18
Chloranilingewinnung	p-Nitrochlorbenzol, p-Chloranilin	hoch	0,69	0,18	0,45	0,11
Textilfärberei	Anilin, Anilinchlorhydrat	äußerst gering, zeitweise aber sehr hoch	1,14	0,82	0,18	0,08

[1] Der Expositionsgrad wurde mittels Messungen der durch Anilin und Nitrobenzolanteile verunreinigten Luft festgestellt, ferner durch fortlaufende Kontrollen des Urins auf Nitrobenzol oder p-Aminophenolanteile, und durch ärztliche Untersuchungen der Arbeiter hinsichtlich Cyanose, Anämie und Heinzscher Körper.

Es zeigt sich, daß in den untersuchten Betrieben die Hämiglobinkonzentration im Blute der Arbeiter etwa gleich hoch war; eine Ausnahme bildete die Stoffärberei. Immerhin schwankten die Ergebnisse in weiten Grenzen, besonders in der Äthylanilin-Dimethylanilin-Acetanilinfabrik. Der Durchschnittswert wurde dort von der Streuung überschritten. Ursache hierfür ist, daß bei der an sich äußerst geringen Exposition bei gelegentlichem verstärktem Kontakt eine toxische Wirkung zustande kommt, die mit Zyanose und sehr hoher Hämiglobin-

konzentration einhergeht. In diesem Betrieb lagen die Verdoglobinwerte nur wenig über den Normalwerten und überschritten deren obere Grenze nur um 0,01 g-%. Die Verdoglobinkonzentration entspricht also der niedrigen Durchschnittsexposition.

Ebenso ist es im Textilfärbewerk. In diesem Betrieb kommt ein Arbeitsgang (hot flow) vor, bei de· die Exposition äußerst stark ist. Er wird ein- bis zweimal je Woche ausgeführt. Der Hämiglobinwert stieg dabei wesentlich an, Verdoglobin blieb niedrig. Das zeigt, daß die Hämiglobinämie den toxischen Einfluß sehr schnell angibt, während zur Erhöhung des Verdoglobins eine periodische Exposition nicht ausreicht.

Die oben angeführten Beobachtungen werden bestätigt durch die Untersuchungen in den Anisidin- und Chloranilinfabriken. In beiden traten häufig Cyanosen auf, und zwar — im Gegensatz zu den Textilfärbern — beim normalen Arbeitsgang und nicht nur bei Sonderbeschäftigungen. Die Heinzschen Körperchen waren bei der Anisidinarbeit oft vermehrt; die Tendenz zur Anämie im Chloranilinbetrieb machte die im Vergleich zu anderen Fabriken hohe Exposition augenfällig. Bei Chloranilinexposition war der Wert für Verdoglobin bei gleichzeitig bestehender Anämie am höchsten; hinsichtlich des Hämiglobins fand sich kein Unterschied zwischen diesem Betrieb und dem Äthylanilin-Methylanilin-Acetanilidwerk, wo die Exposition nur geringfügig ist. Im Einklang mit unseren Beobachtungen steht die geringere Exposition in den Phenacetin- und Nitrobenzolwerken im Vergleich zu den Chloranilin- und Anisidinwerken. Dementsprechend ergaben sich die verschiedenen Werte für Hämiglobinämie in den erwähnten Betrieben.

Diskussion

Wir gingen von der Erkenntnis aus, daß die Bestimmung der Hämiglobinkonzentration bei Arbeitern, die der Giftwirkung von aromatischen Nitro- und Aminoverbindungen ausgesetzt sind, für sich allein wenig Wert besitzt; um zu genauen Schlüssen über den Grad der Exposition zu gelangen, muß man unbedingt gleichzeitig auch Verdoglobin bestimmen. Bei Bewertung von Hämiglobin allein würde die Produktion von Chloranilin und Anisidin nicht gefährlicher erscheinen als die von Äthylanilin, und die Textilfärberei müßte als die gefährlichste Arbeit angesehen werden, während in Wirklichkeit die starke Exposition dort nur periodisch auftritt und in einem beträchtlichen Teil der Arbeitszeit eine ausgesprochen niedrige Exposition besteht.

Die gemeinsame Bestimmung von Hämiglobin und Verdoglobin gestattet einen Rückschluß auf die Art der Giftaufnahme und die Begleitumstände der Exposition. Besonders dort, wo hohe Hämiglobinwerte bei niedrigem Verdoglobin gefunden werden, ist anzunehmen, daß die Dauerexposition gering ist. Wenn dagegen Verdoglobin erhöht und die

Hämiglobinkonzentration niedrig ist, so ist es zweckmäßig, den Test nach einigen Tagen zu wiederholen, denn man muß mit einer hohen Durchschnittsexposition rechnen.

So ist also die Verdoglobinämie ein sehr kennzeichnendes Symptom der Exposition und gestattet als Ergänzung der Hämiglobinbestimmung eine ziemlich genaue Informierung; vor allem aber ist das Verdoglobin infolge seiner größeren Stabilität oft aufschlußreicher als der Hämiglobinbefund.

Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen zeigten, daß dort, wo toxische Einwirkung von aromatischen Amino- und Nitroverbindungen beobachtet wird um das Ausmaß der Exposition genau zu erfassen, eine Bestimmung des Verdoglobins unbedingt gleichzeitig neben der von Hämiglobin durchgeführt werden muß. Manchmal ergeben die Verdoglobinwerte einen besseren Anhalt als die Hämiglobinwerte; aus beiden Werten gemeinsam erkennt man nicht nur das Ausmaß der Exposition, sondern auch ihre Art (ununterbrochen oder intermittierend).

Literatur

Bálint, P., B. Juhász u. Gy. Pethes: Haemoglobin és methaemoglobin photometriás meghatározása és a gyakorlatban használatos haemoglobinometerek kalibrálása. Kisérletes Orv. **2**, 65 (1950). — Begg, T. B.: Sulfhaemoglobinaemia. Brit. Med. J. **1955**, 701. — Dog, K. S., H. R. Bierman and M. A. Shimkin: The disappearence of sulfhemoglobin in the blood as a measure of the life span of erythrocytes in normal rabbits and mice and in tumorbearing mice. J. Nat. Canc. Inst. **11**, 1093 (1951). — Evelyn, K. A., and H. T. Malloy: Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood. J. of Biol. Chem. **126**, 655 (1938). — Harrop, G. A., and R. L. Waterfield: Sulfhemoglobinemia. J. Amer. Med. Assoc. **95**, 647 (1930). — Issekutz jr., B.: Studien über Methämoglobinbildung. XVII. Mitteilung. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **193**, 569 (1939). — Jope, E. M.: The disappearance of sulfhemoglobin from the blood of TNT workers in relation to the dynamics of red cell destruction. Brit. J. Industr. Med. **3**, 136 (1946). — Kiese, M., u. L. Seipelt: Bildung und Elimination von Verdoglobin. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **200**, 649 (1944). — Magos, L., and M. Szirtes: Determination of Methemoglobin, Verdoglobin and Hemoglobin by Pulfrich Photometer. Plasma **2**, 551 (1954). — Restorff v., H.: Über Blutfarbstoffveränderungen nach Sulfanilamid-Derivaten. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **196**, 10 (1940). — Reynolds, T. B., and A. G. Ware: Sulfhemoglobinemia following habitual use acetanilid. J. Amer. Med. Assoc. **149**, 1538 (1952). — Richardson, A. P.: Effect of sulfur compounds in diet on sulfanilamide cyanosis and anemia. J. of Pharmacol. **71**, 203 (1941). — Schaub, F., A. Bühlmann u. C. Maier: Blutschäden nach chronischem Phenacetin-abusus. Helvet. med. Acta **20**, 428 (1953).

Imre Pacséri M. D. und Ladislaus Magos M. D., Budapest IX, Nagyvárad tér 2, Ungarn

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 465—482 (1956)

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Schulemann)

Zur Toxicität von reinem Phthalsäureanhydrid und Rohprodukten aus der industriellen Phthalsäuresynthese

(Tierexperimentelle Untersuchungen)

Von

Hans Friebel, Eberhard Gross, Lore Immisch-Seehausen, Karl-Heinz Linke und Siegmund Sommer, Bonn

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Januar 1956)

Zugleich mit der Ausweitung, welche die Phthalsäureanhydridproduktion in den letzten Jahren erfahren hat, kommt ein zunehmend größer werdender Personenkreis mit gereinigtem oder rohem Phthalsäureanhydrid in Berührung. Demzufolge wird zur Zeit aufmerksamer als bisher beachtet, ob und in welchem Umfang Gesundheitsschädigungen beim ständigen Umgang mit Phthalsäureanhydrid auftreten, werden doch hierüber recht unterschiedliche Ansichten geäußert (Lit. bei Baader).

Aus tierexperimentellen Untersuchungen von Policard, Kühnl, Roche, Hecht, in welchen die Verträglichkeit von *reinem* Phthalsäureanhydrid geprüft wurde, geht hervor, daß es Reizerscheinungen an der Haut und den Schleimhäuten verursacht, sonst aber relativ ungiftig ist. Stärker reizend wirken nach Oettel Begleitstoffe, die im ungereinigten Phthalsäureanhydrid in wechselnder Menge enthalten sind. Als ständige Begleiter sind Maleinsäure und Naphthochinon bekannt. Von beiden enthält das Rohprodukt in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren und der Entnahmestelle im Fabrikationsgang unterschiedliche Mengenanteile. Daneben befinden sich noch weitere Begleitstoffe im rohen Phthalsäureanhydrid. Über ihre Zusammensetzung und Mengenanteile sind wir unzureichend informiert; über die Toxicität dieser Stoffe können bisher nur Vermutungen geäußert werden. (Angaben über Primärprodukte der Naphthalinoxydation finden sich bei Pongratz und Mitarbeitern.)

Die hier beschriebenen tierexperimentellen Untersuchungen wurden durchgeführt, um die *Beantwortung von umstrittenen Fragen* zu erleichtern:

1. Ist die *Reizwirkung* von rohem Phthalsäureanhydrid wesentlich stärker als die der Reinsubstanz?

2. Besitzen Rohprodukte, mit denen Phthalsäureanhydridarbeiter in Berührung kommen, eine bemerkenswerte *resorptive Giftigkeit*?

Das Untersuchungsgut — chemisch reines Phthalsäureanhydrid und 2 Muster von ungereinigtem Phthalsäureanhydrid — erhielten wir aus der Phthalsäureanhydridfabrik der Farbenfabriken Bayer, Uerdingen. Die Proben von ungereinigtem Phthalsäureanhydrid wurden der Kondensatoranlage entnommen. Hier scheiden sich die aus Naphthalin hergestellten gasförmigen Oxydationsprodukte, im wesentlichen Phthalsäureanhydrid in Form nadelförmiger Kristalle ab. Als Entnahmestelle wurden die 2. Stufe am Anfang der Anlage und die 7. Stufe am Ende der Anlage gewählt. Alle Versuchsmuster wurden zu einheitlicher Korngröße (Sieb 100, 8600 Maschen, 0,068 mm) vermahlen. Das Rohprodukt aus Stufe 7 (künftig K 7 genannt) kann nach Angabe des Herstellerbetriebes bis 1% Naphthochinon und bis zu 0,5% Maleinsäure, das Produkt aus Stufe 2 (K 2) bis 0,3% Naphthochinon und bis 0,1% Maleinsäure enthalten. Die Untersuchungen wurden an 80 Ratten und 81 Meerschweinchen durchgeführt.

1. Prüfung der Reizwirkung

Reizung der Atemwege. Sie wurde bei Meerschweinchen durch Inhalation von Phthalsäureanhydridkristallen bzw. -dampf provoziert.

a) Staubinhalationsversuche

Methode. Als Staubinhalationsapparatur wurde das Gerät von Jötten-Arnoldi-Kortmann in der Modifikation von Gross und Hebestreit verwandt. Sie besteht aus einem Eintaktluftmotor, Verstäubungsanlage und Staubinhalationsraum. Der Luftmotor liefert bei einem Betriebsdruck von 5 atü 6 Liter Luft/min, die stoßweise die Verstäubungsanlage durchströmt. In der Verstäubungsanlage wird das pulverförmige Material in 1 oder 2 hintereinandergeschalteten Glasröhren in die Höhe geblasen. Nur die feinsten Staubteilchen werden von den Luftstößen in den Inhalationsraum getragen. Die Zahl der Glasröhren wurde dem Schwebevermögen der Staubteilchen angepaßt; für reines Phthalsäureanhydrid wurde wegen seines auch nach Vortrocknung geringen Schwebevermögens 1 Rohr, für die Rohprodukte wurden 2 Rohre verwandt. Im Inhalationsraum wurden die Staubteilchen mittels eines Propellers herumgewirbelt. Der Innendruck war um durchschnittlich 12 mm Hg erhöht, weil der Luftabfluß durch ein zwischengeschaltetes Filter behindert war. Die im Filter abgesetzte Staubmenge wurde gewogen, ermöglichte aber kein Urteil über den absoluten Staubgehalt der von den Tieren eingeatmeten Luft. Im Inhalationsraum fand eine erhebliche Staubsedimentierung statt. Ihr Ausmaß schwankte, wahrscheinlich von Witterungseinflüssen abhängig, von Tag zu Tag erheblich.

Als Versuchstiere dienten 65 männliche und weibliche Meerschweinchen im Gewicht von 500—600 g. Fütterung mit Hafer, Heu und dem jahreszeitlich anfallenden Frischfutter. Unterbringung in Freiluftkäfigen. Sie wurden in kleinen Drahtkäfigen in den Inhalationsraum geschoben. Jeweils 8 Tiere wurden mit einem der Prüfstoffe behandelt; sie mußten ihn an 4 aufeinanderfolgenden Tagen

jeweils 3 Std lang inhalieren. Anschließend in der Regel 10 Tage Pause, dann erneute 4tägige Inhalation usw. bis zu einer maximalen Versuchsdauer von 8 Monaten. 24 Std nach Abschluß einer 4-Tageperiode wurden von jedem Tier Blutbilder angefertigt, alle 6 Wochen zusätzlich Gewichtskontrolle. Starb ein Tier, so wurde es durch ein Tier der Kontrollserie ersetzt. Auf diese Weise gehörten jeder Serie zu jedem Zeitpunkt des Versuches 8 Meerschweinchen an.

Ergebnisse. Aus der im Filter abgesetzten Substanzmenge errechneten sich folgende durchschnittliche Staubkonzentrationen in der aus dem Inhalationsraum abströmenden Luft:

An reinem Phthalsäureanhydrid 0,0085 mg/l,
K7 . . . . . 0,055 mg/l,
K2 . . . . . 0,066 mg/l.

Dementsprechend haben die den Rohprodukten ausgesetzten Tiere wesentlich größere Staubmengen aufgenommen als Tiere, die reines Phthalsäureanhydrid inhalierten.

Aus Riechproben ergab sich, daß die Staubkonzentration im Inhalationsraum bei jedem Versuch groß genug war, um Nase und Augen des Prüfers stark zu reizen. Regelmäßig waren Niesen und Tränenfluß die Folge. Selbst an Tagen, an denen sich nur wenig Prüfsubstanz im Filter abgesetzt hatte, war die bei Riechproben auftretende Reizwirkung bedeutend stärker als Reizsymptome, welche bei Besichtigungen der Phthalsäurebetriebe der Farbwerke Bayer, Uerdingen bzw. der BASF, Ludwigshafen, an Stellen mit starker Staubentwicklung wahrgenommen wurden. Erschwerend war für die Versuchstiere außerdem, daß die Prüfsubstanzen als Feinstaub inhaliert wurden. Sie unterschieden sich damit wesentlich von den in der Luft des Fabrikbetriebes beobachteten flockigen Kristallen, die eher in den oberen Luftwegen niedergeschlagen werden als Feinstaub, der auch die tieferen Abschnitte der Lunge erreicht.

Die Versuchstiere verhielten sich während der Inhalation ruhig. Einzelne schlossen vorübergehend halb die Augenlider, Tränenfluß wurde nicht beobachtet. Rhinitis trat selten und in geringem Ausmaß auf. Die Atmung war bei einzelnen verlangsamt, bei anderen beschleunigt; die Frequenz wechselte während der Versuchsdauer.

Alle 6 Wochen wurde das *Gewicht* der Tiere kontrolliert. Es nahm trotz der Inhalation kontinuierlich zu. Gewichtsstürze zeigten sich nur bei wenigen, und dann ausschließlich bei der letzten Wägung vor dem Tode, also beim Auftreten eines *akuten* Krankheitszustandes. So ergab die Gewichtskontrolle keinen Anhalt dafür, daß die chronische Inhalation der Prüfstoffe zu einer allmählichen Verelendung der Tiere führt.

Nach jeder 4tägigen Inhalationsperiode wurden *Blutausstriche* angefertigt. Die Ergebnisse von Angehörigen einer Gruppe wurden summiert. Sie sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Aus ihr ergibt

sich, daß das weiße Differentialblutbild der Tiere, die Prüfsubstanzen inhalierten, nicht wesentlich von dem der unbehandelten Kontrolltiere abweicht. Im einzelnen zeigte sich, daß die mit reinem Phthalsäureanhydrid oder K 7 behandelten Tiere in der 2. Hälfte der Versuchszeit annähernd die gleiche prozentuale Verteilung der verschiedenen Zelltypen besaßen wie in der 1. Hälfte. Eine ungewöhnliche Vermehrung der Eosinophilen ließ sich nicht feststellen. Eine entsprechende Gegenüberstellung in der Serie K 2 war nicht möglich, weil hier alle anfangs eingesetzten Tiere in den ersten 4 Monaten starben und durch neue ersetzt werden mußten. Aus der Tabelle 1, die Durchschnittswerte enthält, geht nicht hervor, daß die Blutformeln der Einzeltiere bei den jeweiligen Prüfungen unterschiedlich waren. Die Veränderungen beruhten vor allem auf Schwankungen im Leukocyten-, Lymphocyten- und Eosinophilengehalt. So wechselte der Prozentsatz der Eosinophilen bei einzelnen Tieren von 0—19%; vorübergehend erhöhte Werte kehrten aber immer wieder zum Normalen zurück. Diese flüchtigen Steigerungen des Eosinophilengehalts fanden sich sowohl bei den mit Prüfsubstanzen Behandelten als auch bei den Kontrolltieren. Ein Einfluß der Inhalationsbehandlung auf das weiße Blutbild ließ sich nicht nachweisen.

Tabelle 1. *Differentialblutbild von Meerschweinchen, die reines Phthalsäureanhydrid, K2 oder K7 inhalierten, sowie von Kontrolltieren*

In jeder waagerechten Spalte gibt die oberste Zahl den Mittelwert aus Blutbildern wieder, die während der 1. Versuchshälfte angefertigt wurden, die mittlere Zahl den Durchschnittswert aus der 2. Versuchshälfte, die unterste Zahl zeigt den Durchschnittswert der gesamten Versuchsdauer. Für K 2-Tiere konnte nur der Gesamtzeitwert errechnet werden (s. Text).

Substanz	Basophile	Eosinophile	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphocyten		Monocyten	Zahl der Blutbilder, aus denen der Mittelwert errechnet wurde
						groß	klein		
Reines Phthalsäureanhydrid	1	6	—	—	21	—	70	2	48
	1	7	—	—	21	1	69	2	47
	1	6	—	—	21	—	70	2	95
K 7	—	2	—	—	24	—	71	2	48
	1	7	—	1	19	2	70	2	48
	1	4	—	—	21	1	71	2	96
K 2	1	5	—	—	20	1	71	2	90
(Kontrollen)	1	2	—	—	20	—	77	1	8
	1	4	—	—	15	—	78	2	20
	1	3	—	—	17	—	78	2	28

In jeder der mit Prüfsubstanzen behandelten Gruppe kam es während der Versuchsperiode zu *Todesfällen*. In der mit reinem Phthalsäureanhydrid behandelten Gruppe starben 5, in der mit K 7 behandelten Gruppe 2 Tiere, in der mit K 2 behandelten Gruppe — einschließlich eines 14 Tage nach der Inhalation gestorbenen — 14 Tiere. In einer Gruppe von 20 unbehandelten Kontrolltieren starben im gleichen Zeitraum 3 Tiere. In der mit K 2 behandelten Gruppe starben demnach wesentlich mehr Tiere als in den anderen Gruppen; von den Ersatztieren starb mehr als die Hälfte. In den mit K 7 und reinem Phthalsäureanhydrid behandelten Gruppen wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe keine auffallende Häufung von Todesfällen beobachtet.

Die Todesfälle verteilten sich über die gesamte Versuchsperiode. Eine von der Jahreszeit oder der Witterung abhängende Häufung war nicht erkennbar. Nur 1 Tier starb in der Inhalationskammer während der Staubinhalation, der Rest im Intervall zwischen den Inhalationsperioden.

Die gestorbenen Meerschweinchen wurden seziert, von 33 Tieren Gewebsschnitte der Lungen angefertigt. Die Toten aus der *Kontrollserie* hatten ausgedehnte eitrige Pneumonien, bei 1 Tier bestand außerdem Pleuritis und Perikarditis. Bei 3 weiteren Tieren dieser Gruppe, die in scheinbar gesundem Zustand getötet wurden, war in den einzelnen Luftröhrenabschnitten Bronchitis nachweisbar. An einzelnen Stellen hatten auch sie pneumonische Herdchen, in denen histiocytäre Zellen vorherrschten und fleckförmige Anhäufungen von Eosinophilen vorkamen.

Unter 4 gestorbenen Meerschweinchen, die reines *Phthalsäureanhydrid* inhaliert hatten, fanden sich 2 Tiere mit eitriger Bronchitis, Pleuritis und Perikarditis, bei den beiden anderen wurden sehr blutreiche Lungen mit stark erweiterten Capillaren und Venolen, daneben in den mittleren und kleineren Luftröhrenästen ebenfalls Bronchitis und Peribronchitis, zum Teil Verlegung der Lumina durch abgelöste Bronchialepithelien, gefunden.

Die 2 gestorbenen Meerschweinchen aus der mit *K 7* behandelten Serie sind wahrscheinlich einer Blutung in den Bauchraum erlegen; Ursache und Entstehungsort der Blutung blieben unklar. Auch hier fiel an den Lungen die starke Blutfülle auf, vereinzelt kleine fleckförmige Blutaustritte in die Alveolen. Kleine und mittelgroße Bronchien enthielten zum Teil massenhaft abgelöste Bronchialepithelien und Schleim. Einzelne pneumonische Herdchen.

Von 13 mit *K 2* behandelten und gestorbenen Tieren hatten 9 ausgedehnte eitrige Pneumonien, einzelne außerdem auch Pleuritis und Perikarditis. Bei den übrigen 4 Tieren zeigte sich wieder auffallend die starke Blutfülle der Capillaren, kleinere Blutungsherdchen im

Alveolargebiet; stellenweise glasige, rötliche Flüssigkeit in den Alveolen. Daneben Rundzellenansammlung um die kleinen Gefäße. Verstopfung einzelner kleiner Bronchien mit abgelösten Schleimhautzellen, Peribronchitis und pneumonische Herdchen mit vorwiegend histiocytären Zellen. Bei einem Tier massive Blutaspiration.

Sowohl bei behandelten als auch bei unbehandelten Tieren war Pneumonie die häufigste Ursache des Todes. Abweichend von den Befunden an den Kontrolltieren zeigte sich bei allen mit reinem Phthalsäureanhydrid, K7 oder K2 behandelten Tieren eine erhebliche Erweiterung der Capillaren und kleinen Venen; stellenweise war es auch zum Austritt von Erythrocyten und zum Auftreten von glasiger, rötlich gefärbter Flüssigkeit in den Alveolen gekommen.

Bei allen mit Prüfsubstanzen behandelten Tieren fanden sich die aus dem Verband gelösten Schleimhautzellen vorwiegend im Lumen der engeren Luftröhrenäste, die Schleimhaut erschien in diesem Bereich häufig wie ausgefranst. *Hyperämie und Schleimhautschädigung werden als primäres Symptom der Reizung durch die inhalierten Prüfstoffe angesehen, gehäufte Pneumonien als sekundäres. Folgeerscheinungen, die durch Inhalation von reinem Phthalsäureanhydrid hervorgerufen wurden, ießen sich von denen der K7- oder K2-Behandlung nicht unterscheiden.*

b) Dampfinhalationsversuche

Methode. Als Dampfinhalationsapparatur wurde ein von Friebel und Basold angegebenes Gerät zur Prüfung von Inhalationstherapeutica in abgeänderter Form verwandt. Der Inhalationsraum dieses Gerätes wurde durch ein 14 cm langes Rohr mit der lichten Weite von 18 mm mit einer 1 Liter fassenden Glaskugel verbunden. Durch diese Kugel hindurch wurde ihm kontinuierlich Luft (5 l/min) zugeleitet, die in der Kugel mit verdampfter Prüfsubstanz vermischt wurde. Verdampfen der Prüfsubstanz durch Beheizung der Kugel; vorzeitiger Kondensation wurde durch kurzen Transportweg zum Inhalationsraum weitgehend vorgebeugt. Anteile, die dennoch im Verdampfungsraum schon rekristallisierten, wurden durch eine Lage Mull zwischen Kugel und Inhalationsraum zurückgehalten.

In die Glaskugel wurde jeweils 1 g der gepulverten Prüfsubstanz eingefüllt. Anschließend Erwärmung des Bodens durch einen Heizstrahler, so daß die Temperatur im luftdurchströmten Innenraum innerhalb weniger Minuten von 22—23° bis auf 60—70° C anstieg. Bei längerdauernden Versuchen wurde ein Verdampfungsgefäß alle 10 min durch ein neu gefülltes ersetzt, so daß die Tiere die leicht flüchtigen Anteile der Prüfsubstanzen mehrmals inhalierten. Bestimmung der abgedampften Substanzmenge durch Wiegen der Kugeln vor und nach dem Versuch.

Als Versuchstiere wurden 16 weibliche Meerschweinchen im Gewicht von 400 bis 600 g verwandt. Fütterung wie unter a), Aufbewahrung in geheiztem Tierraum.

Beim Einzelversuch wurde den im Inhalationsraum sitzenden Tieren zunächst 5 min lang Frischluft zugeführt, dann folgte eine 10 min dauernde Inhalation dampfbeladener Luft, anschließend wieder 5 min Frischluft. Bei längerdauernden Inhalationsversuchen mehrfacher Wechsel von Frischluft und dampfhaltiger Luft. Bei einer Gesamtversuchsdauer von 50 min waren die Tiere 30 min lang dem Luft-Dampfgemisch ausgesetzt.

Das bei der Atmung bewegte Luftvolumen wurde in Vorversuchen mit Hilfe eines schwerelosen Spirometers ermittelt. Laufende kymographische Registrierung der Atmung ermöglichte eine eingehendere Analyse des Verhaltens.

Die Wirkung des Dampfes jeder der 3 Prüfsubstanzen wurde an je 4 Tieren studiert; davon inhalierten 2 Tiere an 4, 2 an 8 aufeinanderfolgenden Tagen 30 min lang den Dampf der Prüfsubstanzen. Zur Kontrolle wurden 4 weitere Tiere in entsprechender Weise warmer Luft ausgesetzt.

Ergebnisse. *α) Inhalation von erwärmter Luft.* Die meisten Tiere saßen vom Anfang bis zum Ende der Versuche ruhig im Inhalationsraum. Bei einzelnen lockerer Augenschluß, etwas vermehrte Befeuchtung. Tränenfluß nur einmal bei einem Tier. Nur vorübergehend bei einem Tier Schnupfen. Geringfügige Akzentuierung der Atemzüge bei einem Tier, bei einem weiteren außerdem allmählich zunehmende Verlangsamung der Atmung. Kymographisch ruhiger Kurvenverlauf. Die Atemfrequenz zu Beginn jedes Einzelversuches fiel bei jedem Tier vom 1. bis zum 4. bzw. 8. Versuch um etwa 25% ab, auch während der Inhalation kam es in der Regel zu einer Frequenzabnahme um maximal 20%. Nach Herausnehmen kein Putzen (Abb. 1 und 2).

β) Inhalation von reinem Phthalsäureanhydrid. (Durchschnittliche Dampfkonzentration = 0,6145 mg/l Luft.) Ein Tier unternahm Befreiungsversuche; sonst ruhiges Verhalten während der Inhalation. Augen feuchter als normal, halboffene Stellung der Lider. Richtiger Tränenfluß trat nicht auf. Kein Schnupfen. Mehr oder weniger verstärkte Bauchatmung, aber kein typischer Asthmaanfall. Geringe Verlangsamung der Atmung; bei einem Tier vorübergehender Husten. Im Kymogramm ruhiger Kurvenverlauf. Wechselnde Atemfrequenz zu Beginn der Einzelversuche, bei einem Tier nach 6maliger Inhalation Verlangsamung um 40% gegenüber dem 1. Versuch; während der Inhalation Verlangsamung um maximal 18%, beim 7. und 8. Inhalationsversuch eher Beschleunigung der Atmung. Außerhalb des Inhalationsraumes Putzen des Kopfes (Abb. 1 und 2).

γ) Inhalation von K 7. (Durchschnittliche Dampfkonzentration = 0,9470 mg/l Luft.) Lebhafte Befreiungsversuche während der ganzen Versuchsdauer. Nach Herausnehmen schnelles Abklingen aller Reizerscheinungen. Erste Reizsymptome 2 min nach Beginn der Erwärmung des Verdampfungsgefäßes: Augenschluß und Tränenfluß, aber nicht bei allen Tieren. Rhinitis demgegenüber regelmäßig und stark ausgeprägt. Der Nasenschleim war zäh und konnte durch Schnauben nicht leicht entfernt werden. Atmung gegenüber der Norm deutlich verlangsamt. Im Atemkymogramm keine asthmatoide Kurvenführung erkennbar, jedoch unregelmäßige Kurvenzeichnung. Atemfrequenz zu Beginn der ersten Inhalation ähnlich wie bei Tieren, die reines Phthalsäureanhydrid inhalierten. Zu Beginn der späteren Inhalationen aber bei allen stark verlangsamte Atemfrequenz (um maximal 33%). Auch

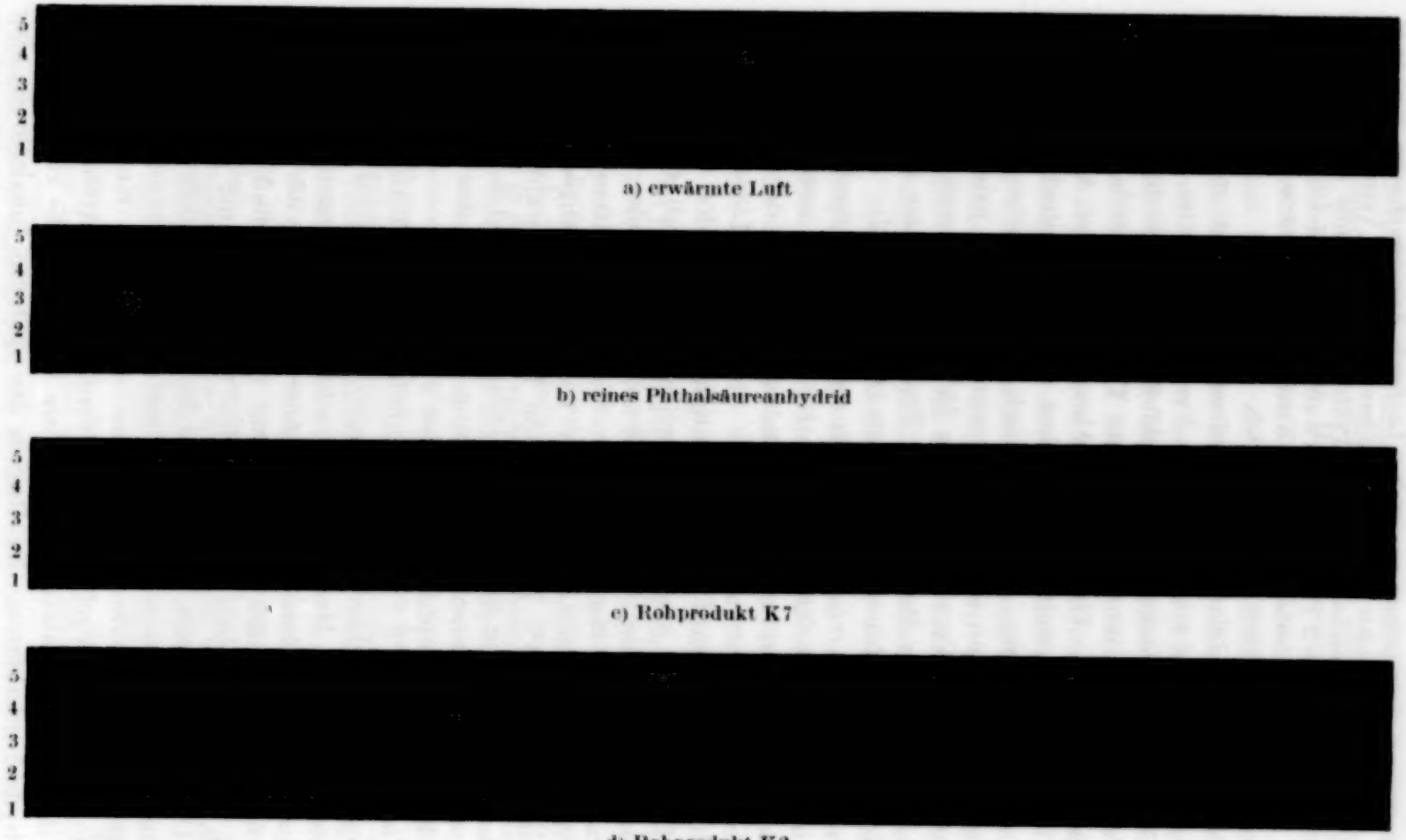


Abb. 1. Atemkurven während der Dampfinhalation. Die unterste Kurve jedes Streifens gibt den Atmungsverlauf vor Beginn der Dampfinhalation wieder (1). Zeile 2 und 3 zeigen das Verhalten während der Inhalation, Zeile 4 während einer Inhalationspause, Zeile 5 während erneuter Dampfinhalation. Auf dem Streifen c) fallen die zahlreichen nach unten gerichteten spitzen Ausziehungen auf, die durch Niesen und Schnauben zustande kamen. Streifen d) zeigt besonders deutlich die Frequenzabnahme. Weitere Erläuterungen im Text

hier beim 1.—5. Inhalationsversuch stärkere Frequenzabnahme als bei den folgenden (Abb. 1 und 2).

δ) Inhalation von K 2. (Durchschnittliche Dampfkonzentration = 1,297 mg/l Luft.) Alle Tiere unternahmen Befreiungsversuche. Nach dem Herausnehmen aus dem Inhalationsraum erholten sich die Tiere schnell. Starker Tränenfluß regelmäßig bei allen Tieren, im Anschluß daran krampfhaftes Schließen der Lider. Gleichzeitig heftige Rhinitis

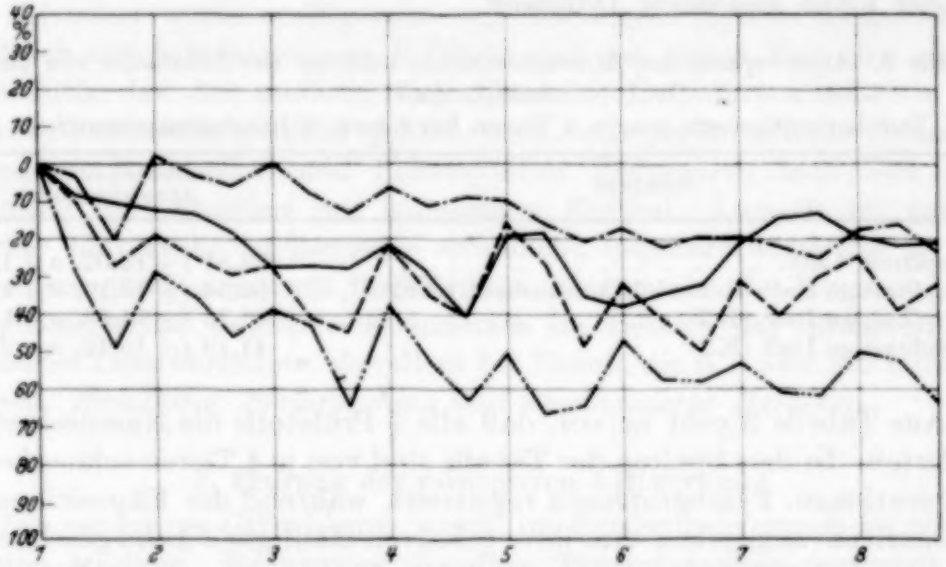


Abb. 2. Änderung der Atemfrequenz durch Dampfinhalation. Senkrechte: Zu- und Abnehmen der Atemfrequenz in Prozent des Ausgangswertes (Atemfrequenz zu Beginn des 1. Versuches = 0). Waagerechte: Die Zahlen geben den Beginn des 1., 2. usw. Versuches an. Der Kurvenverlauf wird durch die Eintragung von durchschnittlichen Frequenzwerten gleichbehandelter Tiere zu Beginn jeder Dampfinhalation (Markierung dort) und am Ende jeder Inhalation (Markierung zwischen den Anfangspunkten zweier Versuche) bestimmt. So zeigen die ersten $^2/_3$ des Intervalls zwischen 2 Versuchen Frequenzänderungen während der Dampfinhalation, das letzte Drittel Veränderungen zwischen den Versuchen. —·—·— Inhalation warmer Luft; ——— Inhalation von reinem Phthalsäureanhydrid; — — — Inhalation von Rohprodukt K7; —··—·· Inhalation von Rohprodukt K2

mit dünnem Schleim. Bei einem Tier auch Speichelfluß. Besonders auffallend die erheblich verlangsamte und gequälte Atmung, hin und wieder asthmatoide Kurvenführung, jedoch niemals ein typischer Asthmaanfall. Kein Husten. Kymographisch extreme Verlangsamung der Atmung bei allen Versuchstieren schon in den ersten Minuten des 1. Versuchs; maximale Reduktion der Frequenz um durchschnittlich 49% (4 Tiere). Die verminderte Atemfrequenz hielt auch nach dem Versuch an, bis zur erneuten Inhalation wurde das Ausgangsniveau nicht wieder erreicht. Bei Beginn des 7. Versuches wurde die niedrigste Frequenz mit einer Reduktion um durchschnittllich 54% (2 Tiere) gegenüber der Ausgangsfrequenz erreicht (Abb. 1 und 2).

K 2-haltiger Dampf bewirkte demnach eine besonders starke Verlangsamung der Atmung, während K 7-haltiger Dampf die Absonderung

von Nasensekret am stärksten provozierte. Die Verschiedenartigkeit dieser Wirkungsspezifitäten ließ sich mathematisch sichern. Aus der Tabelle 2 geht hervor, daß jede der 3 Prüfsubstanzen die Atmung soweit verlangsamt, daß eine gesicherte Differenz gegenüber dem Verhalten von Kontrolltieren besteht, darüber hinaus ist die durch K 2 bedingte Reduktion wesentlich stärker als die durch reines Phthalsäureanhydrid und K 7 hervorgerufene; zwischen den beiden Letztgenannten besteht keine gesicherte Differenz.

Tabelle 2. *Atemfrequenz von Meerschweinchen während der Inhalation von dampfhaltiger Luft*
Durchschnittswerte von je 4 Tieren bei 4 bzw. 8 Inhalationsversuchen.

Substanz	Durchschnittliche Atemzüge/min
Dampffreie Luft	78,51 ($\pm$ 15,02, σ_M 1,77)
Dampfhaltige Luft (reines Phthalsäureanhydrid)	60,54 ($\pm$ 13,10, σ_M 1,54)
Dampfhaltige Luft (K 7)	53,72 ($\pm$ 14,62, σ_M 1,72)
Dampfhaltige Luft (K 2)	41,19 ($\pm$ 19,42, σ_M 2,29)

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß alle 3 Prüfstoffe die Nasensekretion förderten. In den Spalten der Tabelle sind von je 4 Tieren schnaubende Exspirationen, kymographisch registriert, während der Expositionszeit summarisch angegeben. Aus ihrer relativen Häufigkeit kann geschlossen werden, daß K 7 in stärkerem Maße als die beiden anderen Prüfstoffe sekretionssteigernd wirkt. K 2 und Phthalsäureanhydrid waren wenig different.

Tabelle 3. *Schnaubende Exspirationen bei Meerschweinchen während der Inhalation von dampfhaltiger Luft (Beschreibung im Text)*

Substanz	Gesamtzahl der Schnauber	Relative Häufigkeit bezogen auf reines Phthalsäureanhydrid = 1
Dampffreie Luft	8	0,04
Dampfhaltige Luft (reines Phthalsäureanhydrid)	201	1
Dampfhaltige Luft (K 7)	1117	5,6
Dampfhaltige Luft (K 2)	343	1,7

Histologischer Lungenbefund. Alle 16 Versuchstiere wurden am Tag nach der letzten Inhalation durch Nackenschlag getötet. Die feingewebliche Untersuchung der Lungen deckte bei den Kontrolltieren keine pathologischen Veränderungen auf.

Bei Tieren, die *reines Phthalsäureanhydrid* inhaliert hatten, fanden sich gut luftgefüllte Lungen mit intakter Schleimhaut. Nur bei einem Tier bestand vorwiegend in den größeren Luftwegen Bronchitis. Die

Schleimhaut hatte sich stellenweise in zusammenhängenden Stücken abgelöst; erhebliche Schleimfüllung. Peribronchiale Anhäufung von Rundzellen und Histiocyten.

Bei allen Tieren, die *K 7* inhaliert hatten, zeigte sich vorwiegend im Bereich der mittleren Luftröhrenäste Bronchitis, meistens begleitet von Peribronchitis und pneumonischen Herdchen; auch hier Rundzellen- und Histiocytenanhäufung, nur vereinzelt Leukocyten und Eosinophile. Die Alveolen waren stellenweise mit kubischem Epithel ausgekleidet.

Nach der Inhalation von *K 2* fand sich bei einem Tier eine eitrige Bronchitis; bei den anderen waren einzelne Luftröhrenabschnitte mit leukocytenreichem Schleim gefüllt, dort auch peribronchiale Ansammlung von Rundzellen und histiocytären Elementen, zum Teil Auskleidung der Alveolen mit kubischem Epithel. Lungen im ganzen stärker blutgefüllt, stellenweise erhebliche Capillarerweiterung in den Alveolarsepten, vereinzelt fleckförmige Blutung in die Alveolen.

Feingeweblich fanden sich demnach im Bereich der mittleren und kleineren Luftröhrenäste, vor allem bei Tieren, die K 7 oder K 2 inhaliert hatten, *Bronchitis, Peribronchitis und pneumonische Herdchen.*

2. Prüfung der resorptiven Giftwirkung

Die resorptive Giftwirkung wurde im Fütterungsversuch an weißen Ratten studiert. Es wurden dieselben Prüfsubstanzen verwandt wie in den vorausgehenden Versuchen.

Methode. Als Versuchstiere dienten 80 weibliche Albinoratten mit einem Durchschnittsgewicht von 240 g; für die Prüfung jedes Produktes und als Kontrollen je 20 Tiere. Die Substanzen wurden mit dem Homogenisator in 1%igem Tyloseschleim fein verteilt einmal täglich verabfolgt. Die Applikation erfolgte mit der Magenschlundsonde in einer Flüssigkeitsmenge von 1 ml je 200 g Ratte. Die Dosis wurde, mit 20 mg/kg beginnend, in der Regel von Woche zu Woche verdoppelt. In der 9. Versuchswoche wurden täglich 4,8 g/kg Prüfstoff verfüttert. Kontrolltiere erhielten während der Versuchsdauer dasselbe Volumen Tyloseschleim. Wöchentlich einmal wurden Gewichtskontrollen durchgeführt. Von je 10 Tieren jeder Versuchsgruppe wurden die Thrombocyten- und Erythrocytenwerte zu Beginn des Versuches und in der 8. Woche (bei 2,4 g/kg Prüfsubstanz) ermittelt. Alle gestorbenen Tiere wurden seziert. Von 17 Ratten wurden histologische Präparate von Lunge, Magen, Leber, Milz und Niere angefertigt; 6 von ihnen waren mit reinem Phthalsäureanhydrid, 6 mit K 7 und 5 mit K 2 gefüttert worden.

Ergebnisse. In der Tabelle 4 sind die *Absterbezeiten* und *Gewichtsveränderungen* zusammengefaßt. Von 60 mit den 3 Prüfstoffen gefütterten Ratten starben 12 in den ersten Wochen der Fütterung mit aufsteigenden Dosen. Die Todesursache war entweder Erstickung infolge intratrachealer Fütterung oder Lungenödem bzw. Pneumonie nach Aspiration kleinerer Anteile des verfütterten Materials.

Todesfälle aus anderer Ursache traten erstmalig nach täglicher Gabe von 2,4 g/kg auf; aber auch von den 16 Tieren, die während dieser

6tägigen Versuchsperiode starben, dürften einige einer Schluckpneumonie erlegen sein. Die restlichen 32 Ratten starben nach Gaben von 4,8 g/kg in den 3 Gruppen fast gleichzeitig und unter gleichartigen Symptomen. Bei diesen Tieren fand sich regelmäßig eine *schwere*, wohl toxisch bedingte *Nephrose*. Von den Kontrolltieren starben 2; ein Tier wurde versehentlich in die Trachea gefüttert, das andere erlag einem septischen Krankheitsprozeß.

Tabelle 4. *Ergebnisse der Prüfung auf resorptive Giftwirkung (s. Text)*

Gefüttert mit	Eingesetzte Tierzahl	Überlebende nach 7wöch. Fütterung (Enddosis 1,2 g/kg)	Überlebende nach 8wöch. Fütterung (Enddosis 2,4 g/kg)	Überlebende nach 9wöch. Fütterung (Enddosis 4,8 g/kg)	Durchschnittliche Überlebenszeit bei Fütterung von 4,8 g/kg	Durchschnittsgewichte in g	
						zu Versuchsbeginn	in der 7. Woche
Tylose	20	18	18	18	—	226	235
Reinem Phthalsäureanhydrid .	20	16	9	0	3,5 Tage ± 1,05	250	230
K 7	20	17	14	0	3,9 Tage ± 1,28	230	222
K 2	20	15	9	0	4,1 Tage ± 1,53	247	227

Während der Versuchsdauer traten sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den mit den Prüfstoffen behandelten Tieren nur kleine *Gewichtsveränderungen* auf. Das Gewicht der Kontrolltiere nahm um etwa 4% zu, bei den mit reinem Phthalsäureanhydrid, K 2 oder K 7 gefütterten Tieren traten Gewichtsverluste auf, doch waren sie im Durchschnitt nicht höher als 8%. Die Differenz ist so gering, daß den verfütterten Substanzen kein sicherer Einfluß auf das Körpergewicht zugeschrieben werden kann.

Der *Thrombocyten- und Erythrocytengehalt* des Blutes blieb unverändert (Thrombocyten zwischen 350000 und 850000, Erythrocyten zwischen 5 und 8 Mill.).

Bei der *Sektion* zeigte sich, daß einzelne Tiere, die nach Dosen von 640 mg/kg an Schluckpneumonie gestorben waren, eine eigenartig derbe Magenschleimhaut besaßen; nach noch höheren Dosen wurde sie weißgrau, bröckelig, durchsetzt mit punktförmigen bräunlichen Stellen vorgefunden; die Blutungsherdchen traten im Muskelmagen häufiger auf als im Drüsenmagen. Im Falle der groben Fehlfütterung enthielten die Lungen der Tiere deutlich sichtbar das Fütterungsgut; in anderen Fällen waren Teile einzelner Lungenlappen oder ganze Lappen kollabiert und dunkel verfärbt oder von Eiterherdchen durchsetzt. Herz, Leber, Milz, Nieren und Mesenterium hatten in der Regel prall gefüllte Venen und Capillaren; auch die Hautgefäße waren bei vielen Tieren stark dilatiert.

In den histologischen Präparaten zeigte sich im Falle und wohl als Folge einer akut zum Tode führenden Fehlfütterung in die Lungen maximale Dilatation der Luftröhrenäste und Dehnung, zum Teil auch fleckförmige Zerreißung des Alveolargewebes. Bei Tieren, die nach Aspiration bzw. Fehlfütterung nicht unmittelbar gestorben waren, wurde in einigen Fällen Lungenödem, in anderen Bronchitis mit zum Teil ausgedehntem Schleimhautverlust und Peribronchitis vorgefunden. Aber auch fleckförmige Pneumonien, die vom Bronchialbaum oder Alveolargewebe ihren Ausgang genommen hatten, zeigten sich. Bei einigen war es in den pneumonischen Herdchen zu ausgedehntem Gewebszerfall gekommen, zum Teil mit Leukocytenanhäufungen oder Ansammlungen von Rundzellen und histiocytären Elementen. Bei Tieren, deren Tod offenbar nicht durch eine Erkrankung oder Schädigung der Lungen verursacht worden war, fand sich lediglich eine mehr oder weniger ausgeprägte Hyperämie der Capillaren in den Alveolarsepten. Die Muskulatur des Herzens war bei allen Tieren gut erhalten; auffallender Blutreichtum der kleineren, die Muskulatur durchsetzenden Blutgefäße, vereinzelt kleinere fleckförmige Blutungen in die Muskulatur. Die Leber hatte in der Regel ein unauffälliges Parenchym und regelrechte Gallencapillaren, aber auch hier waren die Venen dilatiert und strotzend mit Blut gefüllt, zum Teil bestand auch eine übermäßige Blutfüllung im Bereich der Capillaren; herdförmige Blutungen in das Lebergewebe wurden nur vereinzelt beobachtet. Auch an der Milz fiel der Blutreichtum auf. Die visceralen Organe in der Umgebung des Magens zeigten an den Stellen, die dem Magen auflagen, eine weiße Verfärbung. Die Nieren boten ein sehr unterschiedliches Bild. Bei einzelnen Tieren fand sich bei normalem Nierenparenchym und gut erhaltenen Glomeruli Hyperämie der Venen und Capillargefäße im Interstitium. In den Nieren anderer Tiere war es zum partiellen oder auch völligen Zerfall der Tubulusepithelien gekommen. Die Tubuli waren mit rötlichen, strukturlosen Massen angefüllt, Tubuluszellen waren zum Teil nicht mehr nachweisbar. Die stärkeren Zerstörungen fanden sich in den gewundenen Harnkanälchen. Die Glomerulusschlingen, die meist gut erhalten waren, wurden zum Teil durch rötliche Massen, die einen Teil der BOWMANschen Kapsel ausfüllten, zum Gefäßpol der Kapsel hin verdrängt, vereinzelt waren sie aber auch nekrotisch geworden. Auch im Ureter einer Niere fanden sich rötliche Massen. Das Ureterepithel war teilweise zerstört und mit Leukocyten durchsetzt.

Tubulusnekrosen wurden bei all den Tieren gefunden, deren Lungen keinen Anhalt für eine pulmorale Todesursache boten. Andererseits fanden sich bei Tieren, die infolge Fehlfütterung gestorben waren, keine schweren Veränderungen der Nieren.

Besprechung und Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß sowohl reines Phthalsäureanhydrid als auch die Rohprodukte K 2 und K 7 die *Konjunktiven* und die *Schleimhäute der oberen und tieferen Luftwege* reizen. Bei der Bewertung der Reizqualitäten und -intensitäten muß berücksichtigt werden, daß beide Rohprodukte infolge ihres besseren Schwebevermögens und ihres Gehaltes an leichter sublimierenden Bestandteilen in größerer Menge als reine Phthalsäure inhaliert wurden, und daß von K 2 etwas mehr aufgenommen wurde als von K 7. Dennoch scheint uns aus dem Ergebnis der Dampfinhalationsversuche die Folgerung erlaubt zu sein, daß die in K 2 und K 7 enthaltenen Begleitstoffe den Reizeffekt des reinen Phthalsäureanhydrides verstärken und modifizieren, wobei das Material aus der dicht hinter dem Reaktionsofen liegenden Kondensatorstufe 2 sich bevorzugt auf die tieferen Luftwege, das erst später sich abscheidende Produkt aus der Stufe 7 sich vorwiegend auf die Schleimhäute der oberen Luftwege auswirkt. Hierfür spricht, daß K 7, in Dampfform verabreicht, die oberen Luftwege stärker reizt als K 2, obwohl nur etwa $^3/_4$ der von K 2 aufgenommenen Menge inhaliert wurde, während der stärkere Reizeffekt von K 2 auf die tieferen Luftwege vor allem in Staubinhalationsversuchen deutlich wurde, bei denen die Tiere recht ähnlichen Staubkonzentrationen von K 7 und K 2 ausgesetzt waren.

Die gegenüber reinem Phthalsäureanhydrid und K 2 erhöhte Reizwirkung von K 7 auf die oberen Luftwege kann durch den Gehalt an Naphthochinon und Maleinsäure bedingt sein. Diese beiden Begleitstoffe sind — wie anfangs erwähnt — im K 7-Produkt anteilmäßig stärker enthalten als im K 2-Produkt. Ihre im Vergleich zu Phthalsäureanhydrid stärkere Reizwirkung ist aus den Versuchen von Oettel bekannt. Die größere Empfindlichkeit der Lunge gegen K 2 muß durch andersartige Begleitstoffe noch unbekannter Konstitution bedingt sein. In dieser Feststellung sehen wir ein wesentliches Ergebnis unserer Untersuchungen.

Soweit in den Lungen der *gefütterten* Ratten Schädigungen gefunden wurden, handelte es sich offenbar um die lokale Reizwirkung von fehlgefüttertem oder aspiriertem Fütterungsgut; auch die Verätzung der Mageninnenwand war offensichtlich eine Folge der lokalen Wirkung. Ob die Zerstörung der Nierentubuli nach tödlichen Dosen ebenfalls auf örtliche Reizwirkung hochkonzentriert ausgeschiedener Prüfstoffe zurückzuführen ist, bleibt eine offene und wohl weniger wichtige Frage, da Nierenschädigungen bei Phthalsäurearbeitern bisher nicht beobachtet wurden.

Keiner der 3 Prüfstoffe hatte eine wesentliche *resorptive Giftigkeit*. Die Höhe der für Ratten tödlichen Dosis von Phthalsäureanhydrid (2,5—5 g/kg) bestätigte die aus Versuchen von Roche und Gettel

bekannte geringe Toxicität. Durch die Anwesenheit der in den Rohprodukten K2 und K7 enthaltenen Begleitstoffe wird sie nicht nachweisbar erhöht. Im allgemeinen war das Vergiftungsbild der Phthalsäureanhydridvergiftung dem der Säurevergiftung (PETRI) außerordentlich ähnlich; es wurde durch die im Rohprodukt enthaltenen Begleitstoffe nicht verändert.

Krankheitserscheinungen, die einen Rückschluß auf *allergische Sensibilisierung der Atemwege* durch Phthalsäureanhydrid oder die in den Rohprodukten enthaltenen Begleitstoffe zulassen, wurden nicht beobachtet. Fleckförmige Anhäufungen eosinophiler Zellen wurden zwar in einzelnen Lungen im Zusammenhang mit pneumonischen Prozessen beobachtet, sie besaßen aber weder die Ausdehnung noch die typische Verteilung, wie sie in sensibilisierten Lungen die Regel ist. Bluteosinophilie trat immer nur flüchtig auf, sowohl bei unbehandelten als auch bei mit Prüfsubstanz behandelten Tieren.

Sensibilisierung der Haut, wie sie ZELLER nachgewiesen hat, wurde nicht beobachtet, es fehlte wohl der hierzu erforderliche unmittelbare Kontakt, denn entweder verfing sich Phthalsäurestaub im Haarkleid der Tiere oder verdampftes Phthalsäureanhydrid schlug sich als Sublimat an den Haaren nieder. ZELLER pinselte seine Versuchssubstanzen demgegenüber auf die rasierte Tierhaut. Auch bei Phthalsäurearbeitern entstehen Kontaktekzeme und Dermatitiden vorwiegend an den Stellen, wo es durch Einreiben in die Haut und Schweißbildung zu einem besonders innigen Kontakt kommt.

Ein Vergleich unserer tierexperimentellen Befunde mit werksärztlichen Beobachtungen aus Phthalsäureanhydridproduktionsstätten (BAADER, POHLEMANN, MENSCHICK, LÖWEN, SPANNAGEL, MERLEVEDE, VIGLIANI u. a.) zeigt folgende *Parallelen: Reizung der Bindehaut, Tränenfluß* infolge von Phthalsäuredampf- bzw. -staubeinwirkung wurden sowohl bei Meerschweinchen als auch bei Menschen gesehen, *Reizung der Nasenschleimhaut* mit Sekretfluß, Reizung *der tieferen Luftwege* mit Hyperämie, vermehrter Schleimproduktion, *Bronchitis*, gelegentlich auch *leichteren Verätzungen* der oberen Schleimhautzellagen wurden ebenfalls bei beiden beobachtet. Ob Reizungen der Magenschleimhaut, wie wir sie beim Tier durch Verfüttern von größeren Phthalsäuremengen erzeugt haben, auch beim Phthalsäurearbeiter vorkommen, wird angesichts des so häufigen Auftretens von „Magenbeschwerden" in der arbeitenden Bevölkerung schwer zu beweisen sein.

Folgende Angaben konnten *durch den Tierversuch nicht bestätigt* werden: Bei unseren Meerschweinchen trat kein *allergisches Asthma* auf, während von KOELSCH, BAADER, MENSCHICK, REINL und HILGENFELD asthmatische Dyspnoe bzw. Phthalsäureasthma bei Phthalsäurearbeitern beschrieben wurden. Eine Erklärung dieser Differenz

ist bis jetzt nicht möglich. Einerseits ist noch ungewiß, ob Meerschweinchen durch die Inhalation einfacher Chemikalien eine zur Asthmabereitschaft führende allergische Sensibilisierung erwerben können, andererseits ist offenbar in noch keinem Fall von menschlichem „Phthalsäureanhydridasthma" der Beweis erbracht worden, daß der Dyspnoe eine spezifische allergische Sensibilisierung gegen Phthalsäureanhydrid oder die in den Rohprodukten vorkommenden typischen Begleitstoffe zugrunde liegt. Nur der positive Ausfall der Praussnitz-Küstnerschen Reaktion schützt davor, unspezifisches oder gar psychogenes Asthma irrtümlich für spezifisches Phthalsäureasthma zu halten. Auffallend ist immerhin, daß nur von einzelnen Autoren über „allergische Asthmaanfälle" berichtet wird. So scheinen Phthalsäureanhydrid und seine Rohprodukte, wenn überhaupt, nur schwache Allergene zu sein.

Keine Übereinstimmung besteht weiterhin zwischen unseren tierexperimentellen Ergebnissen und den klinischen Berichten über *resorptive Giftigkeit* von Phthalsäureanhydrid. Gewichtsstürze, Abmagerung wurden bei den Versuchstieren, soweit keine schwere Infektionskrankheit bestand, nicht gesehen. Baader und Menschick, die über derartige Verelendung bei Phthalsäurearbeitern berichten, haben anscheinend keine näheren Untersuchungen angestellt, ob die von ihnen beschriebenen Fälle aus anderer Ursache *Gewicht* verloren haben. Tierexperimentell ergibt sich jedenfalls kein Anhalt für eine bemerkenswerte resorptive Giftigkeit von reinem Phthalsäureanhydrid und seinen Rohprodukten.

Auch die Angaben von Menschick über *Blutbild*veränderungen bei Phthalsäurearbeitern haben keine Parallele im Tierversuch. Nach wesentlich höheren Phthalsäuremengen als vom Arbeiter aufgenommen werden können, wurde weder eine Veränderung des Erythrocyten- und Thrombocytengehaltes gefunden, noch eine Leukocytose, bleibende Eosinophilie oder Linksverschiebung festgestellt. Auch hier ist eine Erklärung der Differenz sehr schwierig, zumal derartige Beobachtungen an Arbeitern ausschließlich im Linzer Werk gemacht wurden. Vielleicht bestehen in diesem Werk komplizierende arbeitstechnische Bedingungen, die auf andere Phthalsäureanhydridproduktionsbetriebe nicht übertragen werden können.

Weiterhin wurden abweichend von den Angaben von Menschick bei unseren Tieren keine Symptome *zentraler Reizung* durch resorbierte Prüfsubstanz beobachtet. Auch von anderer Seite liegen keine entsprechenden Mitteilungen vor, so daß vielleicht diese Beobachtungen ebenfalls auf eine Besonderheit der im Linzer Werk bestehenden Verhältnisse hinweisen.

Diese vergleichende Betrachtung zeigt, daß einerseits Zeichen der Phthalsäureschädigung, die von der *Mehrzahl* der klinischen Unter-

sucher in Phthalsäurefabriken beobachtet wurden, auch beim Versuchstier auftraten, daß andererseits Differenzen, die zwischen Ergebnissen des Tierversuchs und werksärztlichen Erfahrungen bestehen, offenbar nur Krankheitssymptome betreffen, deren unmittelbarer Zusammenhang mit der Phthalsäureaufnahme im Betrieb nicht schlüssig bewiesen ist.

Darüber hinaus wurden bei den Versuchstieren *Schädigungen* gefunden, *die bei Phthalsäurearbeitern unbekannt* sind: Ulceration der Magenschleimhaut, Nephrose, zum Tode führende Pneumonien. Sie sind eindeutig eine Folge ungewöhnlich harter Versuchsbedingungen, die nur im Laboratorium hergestellt werden können. Bei den Dampfinhalationsversuchen war die Phthalsäurekonzentration im Inhalationsraum mehr als 40mal so hoch wie die auf Veranlassung von Baader an einer Aufschmelzwanne in einem Phthalsäurebetrieb in Bottrop gemessene Konzentration. Bei den Staubinhalationsversuchen fanden sich in der aus der Inhalationskammer abfließenden Luft durchschnittlich 0,066 mg/l K 2-Staub, an vielen Tagen wesentlich höhere Mengen, maximal 0,25 mg/l; die im Inhalationsraum befindliche Luft hatte einen noch höheren Staubgehalt. Auch hier wurden die im Phthalsäurebetrieb in Bottrop gemessenen Werte ganz wesentlich überschritten. Besonders gesundheitsschädigend mußte sich im Tierversuch die Inhalation von *Feinstaub* auswirken, weil seine Körnchen infolge ihrer geringen Größe viel tiefer in die Atemwege eindringen als das in der Fabrikluft befindliche meist grobflockige Rohprodukt, das vorwiegend auf den Schleimhäuten der oberen Luftwege niedergeschlagen wird.

Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten möchten wir die *anfangs gestellten Fragen folgendermaßen beantworten:* Die Reizwirkung von rohem Phthalsäureanhydrid wird im Rahmen der beschriebenen Versuchsbedingungen für stärker gehalten als die der Reinsubstanz. Ob die Rohprodukte auch den im Phthalsäurebetrieb Tätigen in vermehrtem Maße gefährden, kann angesichts seiner viel geringeren Exposition vom Tierversuch her nicht beantwortet werden. Hier entscheidet die am Arbeitsplatz gewonnene Erfahrung. Die Frage, ob die Rohprodukte eine bemerkenswerte resorptive Giftigkeit besitzen, muß auf Grund der tierexperimentellen Erfahrung verneint werden.

Fräulein Edith Brinkmann, Dietlind Spandau und Marianne Kritzler-Kosch danken wir für die wertvolle Mitarbeit.

Literatur

Baader, E. W.: Erkrankungen durch Phthalsäure und ihre Verbindungen. Arch. Gewerbepath. **13**, 419 (1955). — Friebel, H., u. A. Basold: Über das steuerbare Meerschweinchenasthma. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **217**, 13 (1953). — Hebestreit, H., u. E. Gross: Methoden des Tierversuches in der Arbeitsmedizin. In E. Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 16, S. 933 ab, Abb. S. 955. Berlin u. Wien 1932. — Hecht, G.: Zit. nach Baader. —

Hilgenfeld, B.: Zit. nach Baader. — Jötten, K. W., u. W. Arnoldi: Quarzstaub und Lungentuberkulose. Schr. Gesamtgeb. Gewerbehyg., N.F. **1929**, T. 2, H. 26. — Koelsch, F.: Lehrbuch der Arbeitshygiene, Bd. 2. Stuttgart 1954. — Kühnl, O.: Zit. nach Baader. — Löwen, C. H.: Zit. nach Baader. — Menschick, H.: Gesundheitliche Gefahren bei der Herstellung von Phthalsäureanhydrid. Arch. Gewerbepath. **13**, 454 (1955). — Merlevede, E.: Zit. nach Baader. — Oettel, H.: Vortrag, Konferenz der Werksärzte, Bad Dürkheim 1955. — Petri, E.: Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen. Berlin: Springer 1930. — Pohlemann, B.: Zit. nach Baader. — Policard, A., F. Gauthier, R. Hugonnier et I. Roche: L'intoxication par l'anhydride phthalique. Arch. Mal. profess. **10**, 71 (1949). — Pongratz, A., F. Bassi, E. Fuchs, S. Süss, H. Wüstner u. K. Schober: Angew. Chem. **54**, 22 (1941). — Pongratz, A., u. K. Scholtis: Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 1179 (1943). — Reinl, W.: Zit. nach Baader. — Roche, J.: Les accidents causés par l'anhydride phthalique dans l'industrie. Thèse de Paris 1947. — Spannagel, H.: Zit. nach Baader. — Vigliani, E.: Zit. nach Baader. — Willems, H. J.: Zit. nach Baader. — Zeller: Vortrag, Konferenz der Werksärzte, Bad Dürkheim 1955.

Dozent Dr. Hans Friebel, Bonn, Reuterstr. 2b, Pharmakol. Institut

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 483—510 (1956)

Aus dem Staatlichen Institut für Arbeitsmedizin Budapest
(Direktor: Dr. med. Miklós Timár)

Die chronische Osteoarthropathie der Caissonarbeiter

Von

I. Rózsahegyi, Budapest

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Dezember 1955)

Als „Caissonkrankheit" werden jene Krankheitserscheinungen bezeichnet, die bei den Caissonarbeitern und bei Tauchern, also bei Leuten vorkommen, die unter erhöhtem Luftdruck arbeiten. Als gemeinsame Pathogenese wurde von Paul Bert die Entbindung des unter erhöhtem Druck absorbierten Stickstoffs während und nach der Dekompression in Bläschenform nachgewiesen. Diese Bläschen bilden — innerhalb des Gefäßsystems „in loco" oder mit dem Blutstrom, als Emboli verschleppt — Hindernisse der Blutströmung mit allen Folgen derselben. Oder sie entstehen in den verschiedenen Geweben — sog. autochthone Bläschenbildung — und entfalten dort ihre schädigende Wirkung, die je nach der Lokalisation, der Empfindlichkeit des betroffenen Gewebes, der Wichtigkeit und Bedeutung des geschädigten Organs und dem Ausmaße der Bläschenbildung in den verschiedenen Formen der „Caissonkrankheit" in Erscheinung tritt. Gemeinsam bei diesen Krankheitsformen ist das akute Auftreten der Symptome. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Erkrankungen — wie die Osteoarthralgien, die Marmorhaut, usw. — ist auch der Ablauf ein akuter und die Krankheitserscheinungen verschwinden in einigen Tagen oder spätestens in 1—2 Wochen[27]. Bei einem anderen, wesentlich kleineren Teil der Erkrankungen — wie ein Teil der Schädigungen des Zentralnervensystems und des Innenohres — tritt die Heilung in so kurzer Zeit nicht ein, die Krankheit geht in ein chronisches Stadium über. Einen primär-chronischen Verlauf nimmt nur ein — der Frequenz nach unbedeutender — Teil der Erkrankungen des Zentralnervensystems, bei denen die Symptome sich nicht in akuter Weise manifestieren, sondern latent schleichend entstehen und dann einen progressiven Verlauf nehmen. Eine chronisch entstehende Schädigung des Herzmuskels wurde angenommen, aber bis jetzt nicht bewiesen.

Die einzige ihrer Natur nach primär-chronische Form der Caissonkrankheit ist die *Osteoarthropathie*[27]. Die erste Erkrankung der Knochen bei einem Caissonarbeiter wurde von Twynam[62] im Jahre 1888 mitgeteilt. Die Erkrankung wurde erst im Jahre 1911 von Bornstein und

Tabelle 1a. *Caissonarbeiter.*

Autoren	Jahr der Erscheinung	Manifest: Zeichen des Patienten	Alter	Caput humeri rechts	Caput humeri links	Caput femoris rechts	Caput femoris links	Gruppe der Entstehung	La- Humerus: Diaphyse R	Diaphyse L	Epi- und Metaphyse prox R	prox L	dist R	dist L
Bornstein und Plate	1911	S. P.	28			+		a						
		H. Ing.	28	+				a						
		R. Ing.	32			+	+	c						
Plate	1928						+	a						
Christ	1934		37				+	d						
			40			+		c						
			38				+	a						
			38			+	+	c						
Frank	1935		41				+	a						
Seifert	1936		45				+							
			53				+							
Prezzolini	1936						+							
Frank und Knoflach	1938		39	+		+		a						
Kahlstrom, Burton und Phemister	1939		61		+	+	+	a						
			37			+	+	a						
			54											
			55			+	+	a						
Wertheimer und Mansuy	1939	M. H.	34				+	a						
Rendich und Harrington	1940	A. Y.	48	+	+	+	+	a	+	+				
		P. D.	55			+	+	b			+	+		
		W. M.	67				+	a	+	+	+	+		
		J.G.	44											
Walker	1940		55			+								
Coley und Moore	1940		57	+		+		b				+		
			49	+				b	+	+				
Ugolotti	1940				+		+							
Swain	1942		37	+	+			c						
Kahlstrom	1942		37	+	+			d	+	+				
Taylor	1944	J. C.	60											
		T. P.	46			+	+	d						
		J. J.	35	+			+	c	+					
		C. W.	56			+	+	b			+	+		
		B. C.	30											
		J. F.	38				+							
		H. McF.	43			+								
		D. C.					+							
		J. Z.	58			+	+	d						
James	1945		39								+			
			39	+	+	+	+	b						
			41									+		

Daten der kasuistischen Mitteilungen

tent

Femur Diaphyse R	Femur Diaphyse L	Femur Epi- und Metaphyse prox R	Femur Epi- und Metaphyse prox L	Femur Epi- und Metaphyse dist R	Femur Epi- und Metaphyse dist L	Tibia Diaphyse R	Tibia Diaphyse L	Tibia Epi- und Metaphyse prox R	Tibia Epi- und Metaphyse prox L	Tibia Epi- und Metaphyse dist R	Tibia Epi- und Metaphyse dist L	Fibula Diaphyse R	Fibula Diaphyse L	Fibula Epi- und Metaphyse prox R	Fibula Epi- und Metaphyse prox L	Fibula Epi- und Metaphyse dist R	Fibula Epi- und Metaphyse dist L	Sonstige Lokalisation	Bemerkungen
																		Acetabulum links	
		+																	Sektionsbefund liegt vor
																		Acetabulum links	
		+																	
+	+			+			+		+										Sektionsbefund liegt vor
+				+	+	+		+	+	+	+	+		+	+				
				+	+			+	+					+	+				
				+	+			+	+										strukturlose Partie im lateralen Viertel d. Clavicula
				+	+			+	+										
				+															kondenser Fleck in der unteren Partie d. r. Os ilei
+								+											Phallangen d. r. II-III-IV Finger, Acetabulum rechts
+	+					+													
	+					+	+											beide Tubera ischii	
																			Sektionsbefund liegt vor
			+	+	+														
+	+					+	+												
+	+					+	+					+	+						
+	+																	Radius rechts	
				+	+			+	+										
		+																	
			+															beide Acetabula mehrere Cysten im Ramus ischiopubicus	

Tabelle 1a.

Autoren	Jahr der Erscheinung	Manifest: Zeichen des Patienten	Alter	Caput humeri rechts	Caput humeri links	Caput femoris rechts	Caput femoris links	Gruppe der Entstehung	La- Humerus: Diaphyse R	Diaphyse L	Epi- und Metaphyse prox R	prox L	dist R	dist L
ALAMERCERY (MAZEL, BOURRET)	1945	Jules C.	33	+				b						
(MAZEL, BOURRET)		Louis R.	36			+		b				+		
(DE LA MARNIÈRE, SALAUN)		11.	26				+	a						
(DE LA MARNIÈRE, SALAUN)		13.	42				+				+	+		
		15.	35			+								
MOLFINO, BALESTRA	1948	Benedetto B.	46			+			+					
		Guiseppe M.	39			+								
		Massino B. P.	41	+	+	+	+							
		Lorenzo T.	46			+								
		Antonio B.	40		+	+	+				+			
		Pietro B.	46		+					+				
		Benvenuto M.	43				+							
		Guiglielmo M.	51								+			
		Villi P.	58	+	+									
		Giovanni P.	41				+							
		Orazio M.	49			+	+							
		Domenico M.	42			+								
FISCHGOLD, COVILLE, DOASSANS	1948	M. B.	39		+			b						
LAZARD, CAVIGNEAUX, CHARLES, FUCHS, TARA	1949	A. R.	35			+		b			+	+		
NICOLAS, CAVIGNEAUX, CHARLES, FUCHS, TARA	1949		34											
DE SÈZE, DURIEU, BRUX, GUÈGUEN, WELFING	1951		42	+	+	+	+	c						
ROCHE, RAYNEAU	1952	Léon C.	30	+	+			a						
		Aimé T.	44		+			b						
		Louis C.	27				+	c						
		Louis B.	44			+	+	a			+			
GUITARD	1952	T. G.	30					•			+	+		
		Jacques L.	29											
GUITARD	1953	Robert V.	32									+		
		Michel M.	25									+		
		Yves C.	26		+			b						
		Raymond G.	27		+			c						
CHAUMONT, BLITTERSDORF	1953	M. A. A.	35											
RAVAULT, MÈRER, ROCHE, RAYNEAU	1953						+	d			+	+		
RÓZSAHEGYI	1955	G. Cs.	37		+			a						
		J. K.	35			+		a						
		I. M.	43	+				b						
		M. S.	29	+				c						
		I. B.	23			+	+	d						
Caissonarbeiter: 78 Fälle				16	17	30 +1	36		6	5	11	12	—	
233 Lokalisationen				33		67			11		23		—	

(Fortsetzung)

tent																			
Femur						Tibia						Fibula						Sonstige Lokalisation	Bemerkungen
Diaphyse		Epi- und Metaphyse				Diaphyse		Epi- und Metaphyse				Diaphyse		Epi- und Metaphyse					
		prox		dist				prox		dist				prox		dist			
R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L		
		+	+																
+																			
						+	+												
							+												
						+	+												
						+													
+						+												Radius links, Ulna links	
+																			
	+																		
																		beide Rami ischiopubici	
						+													
							+												
						+	+												
			+																
								+										links Erosion am unteren Rande d. Clavicula	
			+																
																			Biopsie
																		Collum scapulae links	
		+																	
					+														
				+															mit Beschwerden
		+																	
10	7	6	5	9	6	11	9	7	6	1	1	2	1	2	2			Clavicula 1 Collum scapulae 1	Ulna 1 Acetabulum 4
17		11		15		20		13		2		3		4				Radius 2	Ramus ischiopubicus 3 Tuber ischii 2

Tabelle 1b.

Autoren	Jahr der Erscheinung	Manifest: Zeichen des Patienten	Alter	Caput humeri: rechts	Caput humeri: links	Caput femoris: rechts	Caput femoris: links	Gruppe der Entstehung	La-: Humerus: Diaphyse R	Humerus: Diaphyse L	Humerus: Epi- und Metaphyse prox R	Humerus: Epi- und Metaphyse prox L	Humerus: Epi- und Metaphyse dist R	Humerus: Epi- und Metaphyse dist L	Femur: Diaphyse R	Femur: Diaphyse L	Femur: Epi- und Metaphyse prox R	Femur: Epi- und Metaphyse prox L	Femur: Epi- und Metaphyse dist R	Femur: Epi- und Metaphyse dist L
Grützmacher . .	1941	Otto Bl.	37	+	+			b												
Herget	1948	Gottfried G.	58									+	+							
		Arthur P.	41									+								
		Hermann N.	58									+	+							
		Karl D.	31									+								
		Fritz L.	72	+	+	+	+	d												
		Adolf A.	36									+	+							
		Erich K.	39									+	+							
		Heinrich B.	41	+				b												
		Wilhelm A.	58									+	+							
		Johannes B.	43	+	+			b												
		Heinrich St.	37		+			b												
		Paul L.	47	+			+	a				+					+			
		Karl Sch.	59		+			a												
Ronald	1953		62						+	+	+	+			+	+			+	+
Taucher: 15 Fälle 41 Lokalisationen				5 10	5	1 3	2		1 2	1	8 15	7	—		1 2	1	1 1	—	1 2	1

Plate[8] mit der Preßluftarbeit in ätiologischen Zusammenhang gebracht. Sie teilten 3 Fälle mit, die sie unter ungefähr 500 Fällen von akuter Osteoarthralgie beobachtet haben. Ihrer Annahme nach sollen in den ersten Stunden nach der Dekompression Gasbläschen im Knochen entstehen, die zufolge falscher Behandlung oder aus anderen Ursachen nicht so rasch, wie sonst, resorbiert werden und als Fremdkörper weitere Knochenveränderungen verursachen. Die Autoren hielten die Entstehung infolge Gefäßverschlusses für unwahrscheinlich, da die beobachteten Veränderungen viel zu ausgebreitet waren, um diese als Folgen des Verschlusses eines einzigen Gefäßes anzunehmen. Im Tierversuch ist es ihnen auch nicht gelungen, ähnliche Veränderung durch Lufteinblasung unter hohem Druck in die Arteria nutritia zu erzeugen.

1913 teilte dann Bassoe[6] 9 röntgenologisch und klinisch nachgewiesene Knochen- und Gelenkerkrankungen mit. Über einen weiteren Fall berichtete Plate[45] 1928. Christ[11] machte 1934 4 Fälle bekannt und hielt die Genese der Erkrankung für embolisch. Von seiner Mitteilung angeregt, teilte 1935 Frank[17] einen Fall mit. Darauf folgte Franks

Taucher

tent							
Tibia			Fibula			Sonstige Lokalisation	Bemerkungen
Diaphyse	Epi- und Metaphyse prox	Epi- und Metaphyse dist	Diaphyse	Epi- und Metaphyse prox	Epi- und Metaphyse dist		
R L	R L	R L	R L	R L	R L		
						Cystenbildung im Capitatum rechts	
						–	keine Beschwerden
							keine Beschwerden
							„rheumatische Beschwerden" der linken Hüfte. Sonst keine Beschwerden
+ +	+ +					kleinlinsengroßer Aufhellungsherd mit schmaler Randsklerose im linken Os naviculare	Linkshänder
1 1 2	1 1 2	—	—	—	—	Os capitatum 1 Os naviculare 1	

und KNOFLACHS[18] Mitteilung 1938, der Franzosen WERTHEIMER und MANSUY[66] 1939 und dann in rascher Reihenfolge Mitteilungen in den Vereinigten Staaten, in Italien, in England und in Frankreich (siehe Tabelle 1).

Klinik und Symptomatologie

Die Entwicklung der chronischen Osteoarthropathien zeigt verschiedene Möglichkeiten. ROCHE und RAYNEAU[51] geben folgende Entstehungsmöglichkeiten an:

a) „Accident brutal", akute Dekompressionserkrankung, die kontinuierlich von schmerzhaften chronischen Manifestationen gefolgt wird.

b) Akute Erkrankung, die aber verschwindet. Es folgen erst nach einer kürzeren oder längeren beschwerdefreien Pause progressive schmerzhafte Manifestationen.

c) Eine Serie von benignen, oft wiederkehrenden kleinen akuten Erkrankungen, die den Erkrankten kaum hindern. Erst sekundär treten die üblichen Zeichen der Osteoarthropathie auf.

d) Erscheinen der Arthropathien ohne irgendwelche schmerzhafte vorangehende Erscheinungen.

ad a): Es kommt zum Auftreten einer akuten Osteoarthralgie („Pression", „Bends"). Mit einer Latenz von $^1/_2$—6 Std (zumeist aber innerhalb von 2 Std) kommt es zu dumpfen, ziehenden oder reißenden Schmerzen in den Extremitäten, zumeist um die Gelenke, die oft eine fast unerträgliche Intensität erreichen und auf Wärme oder die üblichen Analgetika kaum reagieren, gelegentlich die Morphinspritze nötig machen, falls die Methode der Wahl, die sofortige Rekompression nicht möglich ist. Während der Rekompression verschwinden zumeist die Schmerzen entweder endgültig oder um nach der Ausschleusung aus der Krankenschleuse in zumeist milderem Maße wiederzukehren. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nimmt dann die Intensität der Schmerzen unter entsprechender Therapie, wie Wärme, Hydrotherapie oder auch ohne jede Behandlung rasch ab, und in einigen Tagen tritt vollkommene Heilung ein[27]. In einem Bruchteil der Fälle, deren Größe in keiner größeren Statistik festgestellt wurde, halten die Schmerzen unverändert oder gemildert weiter an. Es kommt nicht zur völligen Beschwerdefreiheit; nach Monaten oder nach 1—2 Jahren kommt es zur Einschränkung der Beweglichkeit des betroffenen Gelenkes, zu Schmerzen in der Gegend des Gelenkes während der Bewegung oder auch in der Ruhe.

Die Frequenz der Erkrankungen wurde bis jetzt statistisch nur in bescheidenen Rahmen bearbeitet.

In einer Mitteilung von Baillargé und Mérer[4] fallen auf 22 akute Erkrankungen der Schulter 8 chronische Osteoarthrosen, also etwas mehr als 1:3; auf 19 akute, in die Hüftgegend lokalisierte Schmerzen 5 Osteoarthropathien der Hüften, also etwas über 1:4. Nicolas[42] fand bei $^1/_{20}$ der untersuchten Caissonarbeiter röntgenologisch feststellbare Knochenveränderungen.

Bell, Edson und Hornick[7] untersuchten röntgenologisch 32 beschwerdefreie Caissonarbeiter; sie fanden in 75% ihrer Fälle typische Knochen- und Gelenkveränderungen. Roche und Rayneau[50] konnten dagegen bei der Dekompression durch Röntgenuntersuchung keine osteoartikuläre Läsionen nachweisen. Cavigneaux und Mitarbeiter[9] fanden bei 125 untersuchten Caissonarbeitern in 48 Fällen (= 38,4%) Abweichungen vom normalen Röntgenbilde. Bei Tauchern fand Herget[25] unter 47 Untersuchten 13mal röntgenologische Veränderungen. Manifeste Gelenkerkrankungen waren aber nur in 6 Fällen nachweisbar und 2 von diesen waren frei von subjektiven Beschwerden.

Wir illustrieren die einzelnen Entstehungsmöglichkeiten mit den Krankengeschichten unserer Fälle.

Zu Gruppe a): G. Cs., 37 Jahre alter Caissonarbeiter. Arbeitete vom 29. 1. bis 1. 9. 53 in Druckluft. Er erlitt am 2. 7. 53 im li. Knie, am 28. 7., in der li. Schulter eine akute Osteoarthralgie. Eine Röntgenaufnahme zeigte am 22. 7. eine diffuse Atrophie der Knochen des Schultergelenkes und einen geringen dichten Fleck in der Epiphysenlinie. Im Kniegelenk sind die Knochen in geringem Maße atrophisch.

Nachher milderten sich seine Beschwerden bedeutend, verschwanden aber nicht ganz; September 1953 steigerten sie sich und bestanden in wechselnder Intensität

fort. Vom August 1954 war er außerstande, seine li. obere Extremität im Schultergelenk zu heben. Eine Badebehandlung und Schlammpackung vom 21. 3. bis 14. 4. 55 wurde schlecht vertragen und brachte keine Besserung. Die Röntgenaufnahme der li. Schulter am 28. 4. 55 zeigte im Caput humeri im medialen Quadranten eine mandelgroße massive Partie von Kalkintensität, die aus amorphem Kalk zusammengesetzt und von der Umgebung durch eine scharfe Grenze getrennt ist. Die Veränderung bietet das für Knocheninfarkt charakteristische Bild (Abb. 1).

Im Schultergelenk ist eine ungefähr 60°-Abduktion, eine minimale Auswärts- und Inwärtsrotation möglich. Armumfang: Oberarm re. 33 cm, li. 30,5 cm. Unterarm re. 30,5 cm, li. 30,0 cm. Blutbild: Hb 89%, Erythro 4400000, Leuko 6400; Bild: ohne Besonderheiten. Blutsenkungsgeschwindigkeit: 10 mm/1 Std. Urin: o. B. Die Beschwerden steigerten sich, die Beweglichkeit wurde weiter eingeschränkt. Am 26. 5. ist die Abduktion über 45° nicht mehr möglich. Es besteht eine Druckempfindlichkeit am unteren Rande des M. deltoideus. Ein entlastender Abduktionsapparat verschafft nur eine geringe Linderung. Im Juli 1955 ist im Röntgenbild insofern eine Änderung festzustellen, daß die Gelenkfläche eine geringe Vorwölbung zeigt.

Abb. 1. Fall G. Cs., linke Schulter

Am 22. 7. 55 wurde das Caput humeri von lateral angebohrt. Nachträglich wurde eine Calcium-, A- und D-Vitamin- und eine Badebehandlung eingeleitet.

J. K., 35 Jahre alter Caissonarbeiter war vom 10. 9. 52 bis 16. 6. 53 in Druckluft tätig. Am 28. 9. 52 erlitt er seine erste akute Dekompressionserkrankung, wobei er in der linken Schulter und in beiden unteren Extremitäten Schmerzen hatte. Bei dieser Gelegenheit wurde er 4mal in der Krankenschleuse einer Rekompression unterworfen, jedoch ohne entsprechenden Erfolg: von dieser Erkrankung an war er nicht mehr beschwerdenfrei. Später hatte er ungefähr 15mal osteoarthralgische Beschwerden, doch ging er nicht in die Krankenschleuse. Die Beschwerden begannen meist in den Schultern und setzten sich in den Schenkeln fort. Von Anfang Juni 1953 hatte er 2 Wochen hindurch bei jeder Ausschleusung in beiden Beinen Schmerzen. Im Caisson war er beschwerdenfrei. Doch traten in den letzten Tagen auch im Caisson Schmerzen auf, erst in den Knien, dann im ganzen Bein. Er berichtete, daß er trotz der ständigen Schmerzen auch jetzt arbeite (6. 4. 55).

Kurzwellen, Heißluft, Thermalbad-Behandlung war ohne Erfolg. Auf Schlammpackungen haben sich seine Beschwerden gesteigert. Bei der Untersuchung am 6. 4. 55 ist die Flexion, Ein- und Auswärtsrotation schmerzhaft, die aktive Bewegung

ist in hohem, die passive jedoch nur in geringem Grade eingeschränkt. Blutbild: Hb 74%, Erythro 4480000, Leuko 5400; Bild: Stab 2%, Segm 66%, Lympho 30, Mono 2%. Blutsenkungsgeschwindigkeit 4 mm/1 Std. Urin: o. B. Röntgenuntersuchung, re. Hüfte: Das Caput femoris ist abgeflacht, die Knochenstruktur verwaschen, die Dichte hat in der epiphysären Partie unregelmäßig fleckig zugenommen. Subchondral ist auf dem höchsten Punkte der Wölbung und etwas proximal davon je eine erbsengroße Aufhellung mit dichtem Rande sichtbar. Der Gelenkspalt ist erhalten. Am Acetabulum ist keine Veränderung sichtbar. Das li. Hüftgelenk und die beiden Schultern weisen keine Struktur- oder Gestaltveränderungen auf. Diaphysäre Veränderungen sind nicht mit Sicherheit nachweisbar.

Die Behandlung bestand in der Entlastung des erkrankten re. Hüftgelenkes mittels Apparat und Balneotherapie.

ad b): In der zweiten Form der Entwicklung der Krankheitserscheinungen geht keine akute Osteoarthralgie an demselben Gelenk unmittelbar den chronischen Beschwerden voraus. Es ist ein Intervall mit völliger Beschwerdefreiheit von der Dauer von Monaten, eventuell 1—2 oder mehr Jahren zwischen der akuten Osteoarthralgie und dem Auftreten der ersten Symptome der chronischen Osteoarthropathie.

Abb. 2. Fall I. M., rechte Schulter

Zu Gruppe b): I. M., 43 Jahre alter Caissonarbeiter. Arbeitete vom Juli 1950 bis 20. Mai 1954 in Druckluft. Am 16. 6. 52 erlitt er eine akute Dekompressionserkrankung an beiden Knien, 21. 8. 52 an re. Schulter und Oberarm; 8. und 25. 3. 53 erlitt er wieder akute Dekompressionserkrankungen, jedesmal in der Form von Atemnot und Marmorhaut.

Anläßlich einer Kontrolluntersuchung am 29. 9. 53 beklagte er sich über eine Empfindlichkeit seiner re. Schulter, die von Bewegungen und Wetterwechsel unabhängig ist. Am 24. 5. 54 berichtet er über Schmerzen in der re. Schulter, die er in steigendem Ausmaße seit ungefähr einem Jahr empfindet. Er wurde längere Zeit seiner Schulterbeschwerden wegen erfolglos behandelt. Die Behandlung bestand in Histaminiontophorese, Kurzwellenbehandlung, Schlammpackungen, Hydrotherapie.

Die Beweglichkeit der re. Schulter ist in jeder Richtung eingeschränkt. Die Abduktion ist über 45° schmerzhaft. Die Rotation nach innen ist in geringem, nach außen in höherem Maße beschränkt. Eine Muskelatrophie ist nicht nachweisbar. Blutsenkungsgeschwindigkeit: 5 mm/1 Std. Blutbild: Hb 85%, Erythro 4240000, Leuko 4800, Segm 70%, Mono 2%; Urin: SpG. 1015, Reaktion: sauer. Pathologisch ø. Röntgenaufnahme der re. Schulter: Die Knochen des re. Schultergelenkes sind atrophisch. Die Knochenstruktur des rechten Oberarmköpfchens ist verändert. Es sind zahlreiche, sich zum Teil kreuzende, plumpe, dichtere Trabekel, zum Teil von unregelmäßigem Verlauf, sichtbar. Subchondral sind zahlreiche, zerstreute, runde, von minimalem aufgehelltem Hofe umgebene dichte Flecken. Das Röntgenbild entspricht der aseptischen (avasculären) Nekrose (Dr. Deák) (Abb. 2).

Vom 29. 5. bis 12. 6. bekam er auf die re. Schulter Röntgenbestrahlungen von 450 r in 3 Fraktionen, ohne jeden Erfolg. Die Beweglichkeit der re. Schulter wurde weiter eingeschränkt. Ebenso blieb die Verabreichung von Jodkali ohne Erfolg. Röntgenaufnahmen der re. Schulter am 14. 10. 54: im Caput humeri und auf der epi-metaphyseren Grenze sind zahlreiche hanfkorn- bis erbsengroße Aufhellungen sichtbar. In der auf die Gegend des Akromion projizierten Gelenkfläche ist eine fast erbsengroße Aufhellung; an dieser Stelle ist die Corticalis hochgradig verdünnt und spitzförmig vorgewölbt. Am oberen Rande des Akromion erscheint die Corticalis aufgefasert. Die Knochen des Schultergelenkes sind atrophisch. Im weiteren Verlauf konnte durch Thermalbäder nur eine geringe Besserung erreicht werden. Die Funktion der Schulter ist hochgradig eingeschränkt. Ein Fixationsapparat der li. Schulter verschaffte nur geringe Linderung.

ad c): Es kommt nach wiederholten Erkrankungen von akuter Osteoarthralgie zu chronischen Knochenveränderungen und Gelenkserkrankungen[57]. Doch ist die akute Erkrankung nicht immer an dem Gelenk am schwersten, sie tritt nicht an den Gelenken am häufigsten auf, wo später die chronischen osteoarthropathischen Veränderungen auftreten. Dieselbe Feststellung machten auch GUITARD[22, 23, 24] und andere Autoren.

Zu Gruppe c): M. S., 29jähriger Caissonmeister war vom 2. 1. 53 in Druckluft tätig. Von Januar bis April hat er 9 akute Dekompressionserkrankungen der Extremitäten von vorübergehendem Charakter erlitten. Am 27. 4. hatte er eine akute Osteoarthralgie der re. oberen Extremität und beider Knien. Seine Schmerzen verschwanden auch diesmal rasch und er wurde völlig beschwerdefrei. Am 11. 1. 55 erwachte er nachts mit Schmerzen und Kribbeln im re. Arm. Die Natur seiner Erkrankung wurde nicht erkannt, und er war genötigt weiter zu arbeiten. Am 17. 5. 55 ergab die Untersuchung eine Druckempfindlichkeit der re. Schultergegend aus lateraler Richtung. Die Beweglichkeit war nicht eingeschränkt. Blutbild: Hb 90%, Erythro 5100000, Leuko 7400; Blutsenkungsgeschwindigkeit: 6 mm. Blutbild: o. B. Die Röntgenaufnahme der re. Schulter zeigte in der Epiphyse und in der Diaphyse mehrere bis erbsengroße Aufhellungen und dichte Flecke. Nach einer Ruhe von 8 Tagen Dauer verschwanden die Schmerzen, und er konnte nachher ungehindert seine leichte Arbeit ohne Belastung seines Schultergelenkes verrichten. Bei der Kontrolluntersuchung am 11. 8. 55 ist er — außer gelegentlich auftretenden „Stechen" — beschwerdefrei. Das Schultergelenk ist frei beweglich, und es ist nur ein minimales Krachen zu fühlen. Die Röntgenuntersuchung ergibt dem Befund vom April 1955 gegenüber keine wesentliche Änderung.

ad d): Es kommt zu Erscheinungen der chronischen Krankheit an Gelenken, die in der akuten Erkrankung *nicht* betroffen waren (z. B. der Fall von NICOLAS und Mitarbeitern[43]). Nicht selten kommt es zur chronischen Erkrankung bei solchen Caissonarbeitern, die *nie* eine akute Dekompressionserkrankung erlitten haben.

BELL, EDSON und HORNICK[7] fanden bei ihren beschwerdenfreien Caissonarbeitern nur in 14 Fällen, also in 44%, eine positive Anamnese in bezug auf „bends". Über die Hälfte der Knochen- und Gelenkveränderungen trat also bei Caissonarbeitern ein, die keine akute

Osteoarthralgie erlitten haben. Nicolas'[42] 36 Röntgenaufnahmen „avec images aeriques osseuses" fielen 28 nicht mit akuter „Pression" zusammen.

Einige Autoren[11,17] behaupten, daß nur solche Arbeiter erkranken, die lange Zeit im Caisson gearbeitet haben: ein einziges Dekompressionstrauma könnte die Knochenerkrankung nicht erzeugen. Die Statistik von Bell, Edson und Hornick[7] zeigt auch einen Anstieg der Häufigkeit der Knochenveränderungen mit längerer Arbeitszeit in Druckluft. Die Mitteilung von James[28] lieferte aber den Beweis, daß auch eine einzige zu rasche Dekompression zu schweren chronischen Knochen- und Gelenkveränderungen führen kann.

Im Jahre 1931 erlitt das englische Unterseeboot *Poseidon* eine Havarie und versank in eine Tiefe von 120 Fuß (= 36,5 m). Aus der Mannschaft konnten sich 5 Personen mit der Hilfe des Rettungsapparates retten. Der Gebrauch dieses erforderte aber den Aufenthalt von 2,5—3 Std Dauer in einem Überdruck von über 3,5 Atm. Drei von den 5 Entkommenen wurden nach 12 Jahren von James[28] untersucht, und er konnte bei allen dreien charakteristische Knochenveränderungen nachweisen, obwohl diese sich niemals außer infolge des Unfalles in Druckluft aufgehalten haben.

Barbara und Isola[5] berichten über einen 31jährigen, der nach einem einzigen Aufenthalt in Druckluft von 4 Stunden Dauer unter 4 Atm eine chronische Schultererkrankung und Veränderungen im Femurkopf davongetragen hat. Auch Taylor[59] berichtet über Knochenveränderungen nach einer einzigen Dekompression.

Zu Gruppe d): I. B., 23jähriger Techniker arbeitete von Mitte 1950 bis Januar 1953 in Druckluft. Nach einer Pause von beinahe 2 Jahren war er dann vom Dezember 1954 an wieder in der Schleuse tätig. 1951 hatte er an beiden Knien 1 Woche später eine zentrale Dekompressionserkrankung. Im Herbst 1952 hatte er wiederholt Erkrankungen mit Marmorhaut, Brechreiz und Hautjucken. Im Herbst 1952 hat er wahrgenommen, daß sein Gang schwerfällig wurde. Auch im Gehen und im Sitzen empfand er in den beiden Knien und Hüften dumpfe Schmerzen. Dann verschwanden die Schmerzen und traten erst im Herbst 1953 wieder auf. Eine Spitalsbehandlung von der Dauer von 2 Wochen war auf seine Beschwerden ohne Einfluß. Er bekam hier Salicyl.

Von dieser Zeit an war er nie mehr beschwerdenfrei. Besonders im Gehen und nach dem Gehen empfand er in beiden Hüften, in der hinteren Fläche der Schenkel, in den Knien und Waden dumpfe Schmerzen. Februar 1955 haben sich seine Beschwerden verstärkt, nahmen einen dauerhaften und schmerzhafteren Charakter an. Er arbeitete bis zum 14. 4. 55 und empfand unter Druck keine Änderung seiner Schmerzen. In dieser Zeit wurden die Schmerzen sehr lebhaft, und er hatte Temperatursteigerungen bis 38° C. Von da an fand er in verschiedenen Spitälern Aufnahme, bekam Irgapyrin, Kurzwellenbehandlung, Eigenblut und therapeutische Röntgenbestrahlung, jedoch ohne jeden Erfolg.

Bei der Untersuchung am 6. 8. 55 ist die Beweglichkeit beider Hüftgelenke sowohl für aktive als auch passive Bewegungen in mäßigem Grade eingeschränkt. Der Pat. empfindet besonders bei der Einwärtsrotation Schmerzen. Beide Hüften sind druckempfindlich. Der Gang ist hinkend, watschelig; er schont sichtbar die Hüften. Blutbild: Hb 87%, Erythro 4420000, Leuko 7000, Qual.: Stab 2%, Segm 48%, Eosino 2%, Lympho 48%. Blutsenkungsgeschwindigkeit: 17 mm/1 Std Urin: o. B. Röntgenuntersuchung: Beide Capita femoris sind abgeflacht. Links ist die Struktur verwaschen. Im Mittelpunkte der Gelenkskalotte ist eine

ungefähr 2 cm lange, längliche, unregelmäßige Aufhellung sichtbar, die von einem ungleich dicken dichten Hofe umgeben ist. Subchondral sind mehrere längliche, 3—15 mm lange Aufhellungen sichtbar. In der Umgebung derselben ist der Schatten unregelmäßig fleckig. Der Gelenkspalt ist unregelmäßig eingeengt, die Konturen des Acetabulum sind ebenfalls unscharf (Abb. 3). Rechts ist die Zeichnung der Knochenstruktur etwas unscharf. Hier ist der Schatten etwas dichter; spaltförmige Aufhellungen sind nur subchondral zu sehen. An den Diaphysen und in den beiden Schultergelenken ist keine Veränderung der Knochenstruktur zu verzeichen.

Um uns über die Häufigkeit der einzelnen Entwicklungsformen zu orientieren, haben wir die Fälle der kasuistischen Mitteilungen, wo es

Abb. 3. Fall I. B.

die Beschreibung der Erkrankung ermöglichte, in die einzelnen Gruppen eingereiht (s. Tabelle 1a und b). Wir fanden unter den so eingereihten 51 Fällen in der Gruppe a) 18, Gruppe b) 16, Gruppe c) 9, Gruppe d) 8.

Charakteristische Knochenveränderungen können an verschiedenen Knochen auftreten. Gelegentlich wird über ziehende Schmerzen in der betroffenen Gliedmasse berichtet, doch bleiben diese zumeist symptomlos und werden nur durch Zufall oder bei der systematischen Untersuchung des Skelets entdeckt. *Zu manifester Erkrankung kommt es ausschließlich im Schulter- und im Hüftgelenk.*

Bassoe[6] beschrieb 1913 2 Fälle mit einer Knie- und einer Knöchelerkrankung. Seitdem erschien keine Mitteilung, die über eine manifeste Erkrankung anderer Lokalisation als im Schulter- und im Hüftgelenk berichtet hätte.

Die französische Gesetzgebung schreibt nur für die Erkrankung dieser Lokalisation eine Entschädigung vor.

Das Hüftgelenk ist am häufigsten betroffen: in $^2/_3$ der Fälle (s. Tabelle 2). Baillargé und Mérer[4] fanden in der Mehrzahl ihrer Fälle die Schulter erkrankt. Ist das Hüftgelenk erkrankt, so wird der Gang erst schwieriger, ermüdend, dann hinkend; das erkrankte Gelenk wird

Tabelle 2. *Daten statistischer Zusammenstellungen*

Autoren	Jahr der Erscheinung	Zahl der Fälle	Manifest				Latent											
			Caput				Humerus						Femur					
			humeri		femoris		Diaphyse		Epi- und Metaphyse				Diaphyse		Epi- und Metaphyse			
									proximal		distal				proximal		distal	
			R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
Bassoe	1913	9	1		7													
Bell, Edson, Hornick	1942	24	8	11	9	8	8	10					16	12				
Decoppet	1952	6			6													
Baillargé, Mérer	1953	20	7	6	7	2												
Summe der Kasuistik der Caissonarbeiter (Tabelle 1)		78	16	17	30	36	6	5	11	12	—	—	10	7	6	5	9	6
Zusammen Caissonarbeiter		137	31	34	46	46	14	15	11	12	—	—	26	19	6	5	9	6
			66		105		29		23		—		45		11		15	
			17,93%		28,54%		7,88%		6,25%		—		12,23%		2,99%		4,08%	

(Fortsetzung)

Autoren	Latent																							
	Tibia						Fibula																	
	Diaphyse		Epi- und Metaphyse				Diaphyse		Epi- und Metaphyse				Clavicula	Collum scapulae	Radius	Ulna	Acetabulum	Ramus ischiopubicus	Tuber ischii	„Knie"	„Knöcheln"	Talus	Zusammen
			proximal		distal				proximal		distal													
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L												
	2						1													4	1	1		
	5	3					1																	
	11	9	7	6	1	1	2	1	2	2	—	—	1	1	2	1	4	3	2					
	16	12	7	6	1	1	4	1	2	2	—													
	30		13		2		5		4		—		1	1	2	1	4	3	2	4	1	1	368	
	8,15%		3,53%		0,54%		1,36%		1,09%				0,27%	0,27%	0,54%	0,27%	1,09%	0,82%	0,54%	1,09%	0,27%	0,27%	100%	

sichtlich geschont. Die Schmerzen werden in der Hüftgegend empfunden. Sie treten in der ersten Zeit nur bei Bewegungen, später auch in der Ruhe auf und strahlen oft in den Oberschenkel, in der Richtung des Knies aus. Die Beweglichkeit wird für aktive und passive Bewegungen eingeschränkt, die Flexion-Extension und die Rotation oft in verschiedenem Maße. Die Einschränkung für die einzelnen Bewegungsrichtungen ist individuell verschieden.

Im Schultergelenk treten die Schmerzen vor allem bei der Abduktion auf; diese Bewegung ist auch zumeist mehr oder weniger eingeschränkt, wie auch die Einwärts- und Auswärtsrotation. Auch hier strahlen die Schmerzen oft in den Oberarm, seltener auch in den Unterarm aus. Die Bewegung der Schulter wird in vorgeschrittenem Falle nur durch die Verschiebung des Schulterblattes vorgetäuscht.

Sowohl an der oberen, wie an der unteren Extremität ist oft eine Atrophie der Muskulatur festzustellen.

Das Röntgenbild zeigt für die Läsion charakteristische Veränderungen. Die initialen Veränderungen bestehen in einer Steigerung der Dichte in den Gelenkköpfen in der subchondralen Region (Bell, Edson und Hornick[7], Nicolas[42]). Die von Herget[25] für die Erkrankung der Taucher als charakteristisch beschriebene subchondrale Knochenverdichtung kommt in den Knochen- und Gelenkveränderungen der Caissonarbeiter genau so vor und stellt die *initiale* Veränderung der Osteoarthropathie sowohl der Caissonarbeiter, wie der Taucher dar. Da die Knochenveränderungen bei Tauchern wesentlich milder sind — es liegen auch nur wenige Mitteilungen über Knochenerkrankungen der Taucher vor, und die meisten Fälle von Herget waren auch beschwerdefrei — so schreiten diese Veränderungen oft auch nicht fort und können öfters in diesem milden Anfangsstadium festgestellt werden. Später ist im Schenkelkopf oder im Caput humeri eine unregelmäßige wabenartige Zeichnung zu sehen, die durch ein Nebeneinander von Aufhellungen und Verdichtungen entsteht. Der Gelenkkopf ist oft abgeflacht, deformiert, die Gelenkfläche uneben, weist Einbrüche, seltener Vorwölbungen auf. Der Gelenkspalt ist eingeengt, am Rande zeigen sich oft Osteophyten, und im Gelenk sind häufig freie Körper nachweisbar. Die Gelenkpfanne ist nur selten und dann nur in geringem Maße betroffen. Die Diaphyse ist auch nicht selten verändert; dem Markraum entsprechend sind unregelmäßig begrenzte Aufhellungen mit verdichtetem Rande sichtbar. Oft ist die Diskrepanz zwischen der Schwere der röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen und den relativ milden Beschwerden des bescheiden klinischen Bildes auffallend[20, 22, 51].

Pathologische Anatomie

Über den ersten obduzierten Fall berichtete Frank[17]. Die erste ausführliche pathologisch-anatomische Bearbeitung und Vergleich mit dem

klinischen und röntgenologischen Bilde stammt von Kahlstrom, Burton und Phemister[30]. Sie stellten — dem Röntgenbilde entsprechend— die Natur der Veränderungen als Knocheninfarkte fest. Die primäre Veränderung betrifft den Knochen: der Gelenkknorpel erkrankt nur sekundär. Die nicht artikuläre corticale Partie wird in den Prozeß selten einbezogen. Liegt die Nekrose in der Epiphyse in der Nähe der Gelenkfläche, so kommt es zum Kollaps der belasteten Partien, zur Invasion und Substitution derselben mit neuem Knochengewebe. In den nicht substituierten Partien kommt es zur Verkalkung. Der Knorpelüberzug der betroffenen Partie bricht ein, wird durch fibrösen Knorpel ersetzt, und es entwickelt sich das Bild der deformierenden Arthrose mit marginären Osteophyten und freien osteocartilaginären Körperchen. Es kann sich der Gelenkknorpel von der knöchernen Unterlage abheben; man kann dann die einzelnen Knorpelpartien eindrücken und auswärts pressen. Gelegentlich nimmt der Knorpel ein mosaikartiges Aussehen an; die Felderung entsteht durch tiefe Einsprünge der Knorpelsubstanz. Ist der Prozeß nicht weit fortgeschritten, so ist der Knorpel wenig verändert, nur in den tieferen Schichten ist eine Verkalkung feststellbar[57]. Sekundär kann es zu entzündlichen Veränderungen der Gelenkkapsel kommen. Liegt der nekrotische Knochen weit von der Gelenkfläche in der Epiphyse oder in der Metaphyse, so folgt kein Kollaps der erkrankten Partie, es ist eine gewisse Invasion und Ersatz der Erkrankungsherde mit neuem Knochen feststellbar, doch kann es zur völligen Substitution nur auf kleineren Gebieten kommen. In ausgebreiteten Herden hört die Substitution, sobald die Festigkeit die des normalen Knochens annähernd erreicht hat, auf, und der fibröse Wall um den Krankheitsherd verkalkt oder verknöchert. Es wurden auch kleine nekrotische Herde gefunden, die von Bindegewebe durchwachsen und verkalkt waren.

Die pathologische Anatomie und Histologie bietet die Erklärung für das fleckige Aussehen des erkrankten Knochens im Röntgenbilde: die unregelmäßige Invasion des neugebildeten Knochens und die Calcification der nicht substituierten Gebiete.

Pathogenese

Die Natur der chronischen Osteoarthropathien ist geklärt: es handelt sich um aseptische Knocheninfarkte infolge Störung der Zirkulation. Wie aber diese Zirkulationsstörung entsteht, ist noch nicht entschieden.

Die eine Gruppe der Autoren vertritt den Standpunkt, daß die Störung durch intravasculäre Gasbläschen verursacht ist[11, 27]. Für diese Auffassung spricht der Umstand, daß die aseptischen Nekrosen, welche bei Personen auftreten, die nie im Caisson gearbeitet haben, die Folgen von Verschluß des Gefäßlumens aus verschiedener Ätiologie (Arteriosklerose, Endarteritis, usw.), sind. Jakobson[27], schuldigt den Vorgang

der sog. Aerothrombose an. Gegen diese Erklärung spricht, daß mit der Einblasung von Luft in die Arteria nutritia kein Infarkt erzeugt werden konnte[8, 30].

Eine andere Gruppe der Autoren[8, 30, 44] vertritt die Auffassung, daß der Anstieg des Druckes in der Markhöhle der langen Röhrenknochen zur Kompression der Knochengefäße und damit zur Infarzierung des Knochens führt. Für diese Auffassung scheinen die Versuche von Larsen[34] zu sprechen. Er fand in seinen Tierversuchen, daß der intramedullare Druck von 180 cm Wassersäule oder darüber 12 Std hindurch zu einer massiven Knochennekrose führt. Colonna und Jones[13] konnten im Mark von bei der Dekompression eingegangenen Tieren Höhlenbildung nachweisen und fanden diese Höhlen auch 1 Monat nach der Beendigung der Dekompressionsperiode. Gersh[20] fand gleichfalls Gasblasen im Knochenmark von Meerschweinchen in akutem Versuch. Doch erschien intravasculäre und besonders extravasculäre Bläschenbildung nur unter ganz extremen Bedingungen, dann aber auch in den Haversschen Kanälen. Der Umstand, daß in vielen Fällen die Diaphyse ohne die Erkrankung der Epiphyse, in anderen Fällen die Epiphyse (speziell das Caput femoris) ohne Mitbeteiligung der Diaphyse erkrankt, wie auch das Fehlen der Kontinuität zwischen den betroffenen Regionen der Dia- und Epiphyse spricht eher gegen die Annahme, daß die intramedulläre Drucksteigerung die Ursache des Infarktes ist[30]. Bell, Edson und Hornick[7] fanden unter 24 Fällen 16 solche, in denen der Prozeß sowohl die Diaphyse, als auch die Epiphyse betraf; in 6 Fällen war die Veränderung nur in der Diaphyse, in 2 Fällen nur in der Epiphyse lokalisiert.

James[28] nimmt die Hinderung des venösen Rückflusses als Ursache der Nekrosen an. Diese soll durch die intravasculäre Agglutination der Erythrocyten verursacht sein. Die Agglutination wird durch die Druckerhöhung[15], und durch die Ansammlung von CO_2[58] erhöht. Von französischen Autoren[4] wird der Gedanke ausgesprochen, daß die Erkrankung Folge sensitiv-sympathischer Zirkulationsstörungen sein könnte. Ihrer Anschauung nach sind die Krankheitserscheinungen nicht hinreichend mit dem Knocheninfarkt zu erklären.

Eine in jeder Beziehung befriedigende Erklärung für die Pathogenese der chronischen Osteoarthropathie der Caissonarbeiter konnte bis jetzt nicht gegeben werden. Darum haben wir versucht, in der Klinik der Osteoarthropathie eine Erklärung zu finden. Zu diesem Zwecke haben wir die für uns zugänglichen kasuistischen Mitteilungen und unsere eigenen Fälle (Tabelle 1a), die über Taucher erschienene Angaben (Tabelle 1b), wie die Daten statistischer Angaben (Tabelle 2) tabellarisch zusammengestellt. Aus dem Vorkommen und aus der Lokalisation der manifesten Gelenk- und der latenten Knochenveränderungen hofften wir eine Antwort auf die Frage der Pathogenese zu erhalten.

Kahlstrom, Burton und Phemister[30] schreiben, daß nur die an Fettmark reichen langen Röhrenknochen der Extremitäten erkranken. Bell, Edson und Hornick[7] stellen fest, daß die Beteiligung der verschiedenen langen Knochen am Krankheitsprozeß in direkter Proportion zu ihrem Gehalt an Fettmark steht. Die Veränderungen der Diaphyse kommen am häufigsten am Femur vor: dieser enthält ungefähr $^2/_3$ des gesamten Fettmarks, dessen Gesamtmenge auf etwa 1,1 kg geschätzt wird. Vom übrigen $^1/_3$ ist der größte Teil im Humerusschaft vorzufinden: diese ist die nächsthäufigste Lokalisation der aseptischen Nekrosen. Über $^4/_5$ aller Knochenherde sind in diesen beiden Knochen. Was vom Fettmark übrig bleibt — dieser Teil kann auf etwa 180 g geschätzt werden — ist auf die übrigen Röhrenknochen verteilt. Hier kommen die aseptischen Nekrosen relativ selten vor (s. Tabelle 2).

Die Erkrankung der Gelenke erklärt Taylor[59] mit der Enge der Gefäße und mit dem Mangel der Anastomosen derselben in den Knochenenden. Die langsame Zirkulation soll die adäquate lokale Dekompression der Knochenenden verhindern. Warum kommt es aber ausschließlich zur Erkrankung des Schulter- und des Hüftgelenkes? Andere Gelenke werden von der Erkrankung nie betroffen, obwohl in der akuten Osteoarthralgie in der Mehrzahl der Fälle die Kniegegend erkrankt (s. Tabelle 3), wie es auch von Roche und Rayneau[51] und Jakobson[27] betont wird. Sie sind der Meinung, daß die Erklärung dafür in der „besonderen Bedeutung der Spongiosa" in diesen Regionen gegeben ist. Worin besteht aber diese besondere Bedeutung? Was ist im Schulter- und im Hüftgelenk gemeinsam, was den übrigen, von der Erkrankung verschonten Gelenken fehlt?

Aus der Tabelle 2 ist ersichtlich, daß an der proximalen Epi- und Metaphyse des Humerus $^1/_4$, bei den Tauchern (Tabelle 1 b) sogar die Mehrzahl: $^3/_5$ aller Knochenveränderungen nicht zu Erkrankung des Gelenkes führten. Am proximalen Ende des Femur bleiben aber bei Caissonarbeitern nicht einmal $^1/_{10}$, ($^{11}/_{116}$), bei den wesentlich milder betroffenen Tauchern $^1/_4$ latent: bei Caissonarbeitern führten über $^9/_{10}$, bei Tauchern $^3/_4$ der Knochenveränderungen zur manifesten Erkrankung und zur Beeinträchtigung der Funktion des Gelenkes. Der Unterschied ist auf die bedeutende Belastung des Hüftgelenkes und auf die wesentlich geringere Belastung des Schultergelenkes zurückzuführen. Das Auftreten der chronischen Gelenkerkrankung der Caissonarbeiter im Schulter- und im Hüftgelenk ist also nicht die Folge der Belastung oder des Mechanismus der betroffenen Gelenke. Das Schultergelenk ist wesentlich weniger belastet als das Hüftgelenk, erkrankt aber dennoch. Das Kniegelenk trägt dieselbe Last wie das Hüftgelenk, erkrankt aber nie.

Die Blutbildung findet nach dem 16. Lebensjahr in den flachen Knochen des Körpers statt. Die langen Röhrenknochen der Extremitäten

enthalten Fettmark mit der Ausnahme der proximalen Enden des Femur und des Humerus. Die Metaphyse dieser beiden Knochen enthält auch beim Erwachsenen rotes, aktives Knochenmark[52]. Wie kommt es nun an diesen beiden Stellen zum Infarkt?

Während des Aufenthaltes in Druckluft werden die Körpersäfte und die Gewebe mit den Luftgasen gesättigt. Unter diesen hat der Stickstoff in bezug auf die Genese der Caissonkrankheit die fast ausschließliche Bedeutung, da derselbe nahe $^4/_5$ der Luft ausmacht. Der Sauerstoff — sollte er sich auch ansammeln — wird in den Stoffwechselvorgängen verbraucht. Die Menge der Kohlensäure ist neben dem Stickstoff verschwindend. Es ist bekannt[64], daß das Fett 5,3mal so viel Stickstoff absorbiert als wäßrige Lösungen oder wasserhaltige Gewebe. Während der Dekompression wird das absorbierte Gas wieder entbunden. Der Abtransport der freiwerdenden Gase ist eine Funktion des Kreislaufes. Die Blutversorgung des Knochens und des Knochenmarks ist ärmlich, dem geringen Stoffwechsel und demzufolge bescheidenen Ansprüchen des Knochengewebes angepaßt. Eine jede Beschleunigung des gesamten Kreislaufes oder eines Gebietes desselben, beugt der Dekompressionskrankheit vor, eine Verlangsamung desselben — allgemein oder lokal — begünstigt die Entstehung der Erkrankung. Die relativ ärmliche Gefäßversorgung des Fettmarkes — besonders im Vergleich zu der großen absorbierten Stickstoffmenge — begünstigt die Ansammlung von Gas. Eine langsame Strömung ist nicht imstande, die bei der raschen Dekompression freiwerdende Gasmenge abzutransportieren; diese sammelt sich an, steigert durch ihre Expansion unter dem außen sich vermindernden Druck (Volumen dem Drucke verkehrt proportional: Gesetz von Boyle-Mariotte) den Druck in der Markhöhle. Da diese mit ihren starren Wandungen nicht nachgeben kann, erreicht der intramedulläre Druck bald eine Größe, die den arteriellen Druck übersteigt. Da die Arteriae nutritiae der Compacta der Diaphyse direkt keine Zweige abgeben, sondern in die Gefäße des Knochenmarks münden, so ist es verständlich, daß der Überdruck der Markhöhle die Strömung, die Entleerung der zuführenden Arterie vermindert oder unterdrückt. Die Gefäße in den Haversschen Kanälen sind nach außen mit den Gefäßen des Periosts, nach innen mit denen des Knochenmarks in Verbindung. Wird die Blutversorgung in der Markhöhle infolge der Drucksteigerung unterbunden und hält dieser Zustand lange genug an, so nekrotisiert das Knochenmark, wie wir das in den Affektionen der Diaphyse des Femur und des Humerus kennen. Die periostale Verbindung der Gefäße der Compacta genügt, um eine Nekrose derselben zu verhindern: diese wird auch nicht beobachtet.

Die Lage des Kreislaufes ist aber im roten Knochenmark der proximalen Metaphyse des Femur und des Humerus noch besonders ungünstig.

Trueta und Harrison[61] beschreiben den Kreislauf des roten Knochenmarks folgenderweise: „Die Arterien münden in weite, dünnwandige *Sinusoide*, deren Volumen das Mehrfache einer gewöhnlichen Capillare beträgt."

„Obwohl es gefährlich ist, die Funktion betreffende Spekulationen auf morphologische Erscheinungen zu gründen, scheint es uns doch wahrscheinlich, daß, wenn die schlanken afferenten Gefäße in die weiten Sinusoide übergehen, hier der Blutstrom eine bedeutende Verlangsamung erleiden muß. Der dadurch entstehende langsame Kreislauf mag zum Teil für das Steckenbleiben metastatischer Tumoren und deren Lokalisation, wie auch für gewisse Infektionen im Knochen verantwortlich sein." Hinzu kommt noch, daß die Strömung in den Sinusoiden nach der Auffassung verschiedener Autoren eine diskontinuierliche ist.

Lang[33] stellte im Knochenmark des Schenkelhalses außerdem einen korkzieherartigen oder hufeisenförmigen zwangsläufigen Verlauf der Arterien und Ausbuchtungen, bulbusartige Gebilden derselben fest. Diese dienen seiner Auffassung nach der Dämpfung der Geschwindigkeit des systolisch in die Arterie geworfenen Blutes. Die Verlangsamung der Blutströmung scheint für die Funktion des roten Knochenmarks notwendig zu sein.

Da das Angebot an N_2 seitens des Fettmarkes sehr bedeutend, die Diffusion in das benachbarte rote Knochenmark unbehindert, die Möglichkeit des Abtransportes in den weiten Sinusoiden des roten Markes durch die verlangsamte Strömung äußerst verzögert ist, kommt es hier besonders zu einer Diskrepanz der entbundenen und der abgeführten Menge des Stickstoffs, zu einer Schuldigkeit des Kreislaufes, zur Ansammlung von Gas, zur Drucksteigerung, infolgedessen zur Schädigung und eventuell zum Absterben der Knochen- und der Markzellen. *Die ausschließliche Beteiligung des Schulter- und des Hüftgelenkes an der chronischen Gelenkerkrankung der Caissonarbeiter ist einerseits mit dem höchsten Fettmarkgehalt des Femur- und des Humerusschaftes unter allen Röhrenknochen, andererseits mit der Gegenwart von rotem Knochenmark des proximalen Endes dieser beiden Knochen erklärt.*

Diese Annahme wird noch durch die Tatsache unterstützt, daß bei Fliegern keine Knochenerkrankungen beobachtet wurden[2, 30, 59], obwohl bei diesen die übrigen Formen der Dekompressionskrankheit nicht selten sind. Bei den Fliegern ist die *absolute Menge* des Stickstoffes — da die Sättigung auf Meereshöhe unter dem Druck von einer Atmosphäre geschieht — zu gering, um sich in solchem Umfange anzusammeln, die genügt eine Knochenerkrankung zu erzeugen. Dieser Umstand ist auch gegen die Annahme einer intravasculären Gasbläschenbildung zu werten, da die Größe der Gasbläschen nur von der relativen Änderung des Druckes abhängt und mit derselben verkehrt proportional ist, die Menge des absorbierten Gases jedoch nicht von der *Relation* der Druckverminderung, sondern von der absoluten Größe des Druckes abhängig ist.

Die Pathogenese gibt auch für den Unterschied in der Lokalisation der Erkrankungen bei Caissonarbeitern und bei Tauchern eine befriedigende Erklärung. Bei Caissonarbeitern ist in der chronischen Osteoarthropathie in 33,42% der Erkrankungsherde die obere, in 66,58% die untere

Extremität befallen (s. Tabelle 3). Bei Tauchern ist die obere Extremität in 70,73%, die untere in 29,27% der Erkrankungsherde betroffen (siehe Tabelle 1 b). Zur vollen Sättigung des Körpers mit Stickstoff sind nach HALDANE 5 Std, nach BORNSTEIN 7—9 Std nötig[8]. Das Blut und die Körpersäfte werden schon viel früher saturiert als die lipoidreichen Gewebe (Fett, weiße Substanz des Zentralnervensystems, Fettmark: die sog. „langsamen Gewebe"). Die Taucher verbringen zumeist 1—2 Std oder noch kürzere Perioden in der Tiefe. Diese Zeit *genügt nicht*, um das Fettmark mit N_2 zu sättigen, darum sind die chronischen Knochen- und Gelenkveränderungen bei Tauchern selten; bis jetzt liegen Berichte bloß über 15 Fälle vor (Tabelle 1 b) und auch diese sind zumeist milde, wenn überhaupt manifeste Erkrankungen. Es werden jene Regionen der Sättigung näher sein, deren Kreislauf reger, somit die Zufuhr von Stickstoff ausgiebiger war. Wie von JULLIEN und BOUVEYRON[29] betont wird, sind bei der Dekompressionserkrankung der Taucher außer der Tiefe und der Tauchzeit die verrichtete körperliche Arbeit und deren Umstände von entscheidender Bedeutung. Die unteren Extremitäten der Taucher sind — im Gegensatz zu den Caissonarbeitern — relativ wenig in Anspruch genommen, die Auftriebskraft vermindert bedeutend das auf sie lastende Körpergewicht. Die oberen Extremitäten haben dagegen zumeist schwere Arbeit zu verrichten. Somit ist eine reichliche Blutversorgung, eine raschere Sättigung des Oberarmknochens, das häufigere Befallensein des Schultergelenkes bei Tauchern erklärt (s. Tabelle 1 b). Bei Tauchern überwiegt auch in der akuten Osteoarthralgie die Erkrankung der Schulter und auch hier die rechte Seite; dann folgen in absteigender Häufigkeit die Handgelenke, Ellenbogen, Hüften, Knien[29].

Für das Zustandekommen der Gelenkerkrankung ist sowohl das Fettmark, als auch die Gegenwart des roten Knochenmarks der Metaphyse — der oben erklärten Annahme entsprechend — nötig. Ohne Fettmark kommt es nicht zur Erkrankung: es wurden kaum Erkrankungsherde der platten Knochen beobachtet. Das Fettmark allein genügt aber auch nicht zur Erkrankung des Gelenkes, sonst müßte die Erkrankung der Schulter und des Ellenbogens oder der Hüfte und des Kniegelenkes gleich häufig sein. Nekroseherde werden aber in der distalen Humerus-, Epi- und Metaphyse nie, in der distalen Femur-Epiphyse nur selten beobachtet (s. Tabelle 2), und zu einer manifesten Erkrankung dieser Gelenke kommt es überhaupt nicht.

Wenig diskutiert sind bis jetzt die pathogenetischen Beziehungen der akuten Osteoarthralgie und der chronischen Osteoarthropathie. Wie schon erwähnt, gibt es direkte Übergänge der akuten Erkrankung in die chronische Veränderung (Gruppe a). Hier könnte noch angenommen werden, daß die Ursache beider eine gemeinsame, das Krankheitsgeschehen eine kontinuierliche ist. Zwar nehmen die ersten Beschreiber,

Bornstein und Plate[8], einen Zusammenhang zwischen der akuten Dekompressionserkrankung und den chronischen Knochen- und Gelenkveränderungen an, und Molfino[37] ist der Meinung, daß in *jedem* Fall der Knochen- und Gelenkerkrankung in der Anamnese lebhafte Schmerzen in den erkrankten Knochen und Gelenken anläßlich einer akuten Dekompression festzustellen sind. Doch ist das sicher bloß in einer verhältnismäßig kleinen Zahl der Fälle zu beobachten. Es kommen ja Erkrankungen bei Caissonarbeitern vor, die keine einzige akute Dekompressionserkrankung hatten[25]. Darum schreibt Taylor[59], daß wahrscheinlich die Attacken der akuten „Bends" nicht für die Knochenveränderungen verantwortlich sind. In der Mehrzahl der Fälle ist dagegen die Lokalisation beider Krankheitsformen so grundverschieden, daß die Identität beider Krankheitsprozesse äußerst unwahrscheinlich wird. Um das zu dokumentieren, haben wir einerseits die Fälle chronischer Osteoarthropathie (Tabelle 1a und 2), andererseits die Lokalisation der *akuten* Osteoarthralgien 363 Caissonarbeiter anläßlich 2293 Dekompressionskrankheiten einander gegenübergestellt und die beiden prozentual verglichen. Da die Schmerzen in der akuten Erkrankung nicht genau auf anatomische Gebilde, sondern mehr oder weniger unbestimmt auf Regionen lokalisiert werden, haben wir diese Lokalisationen in der Tabelle mit den röntgenologischen Veränderungen jener Knochen gegenübergestellt, die in diese Region projiziert werden können (Tabelle 3).

Aus der Zusammenstellung ist ersichtlich, daß die Hüften über 40mal häufiger in der chronischen Form erkranken als in der akuten, und im Oberschenkel ist die Beteiligung an der chronischen Erkrankung über 4mal so groß, als in der akuten. Die Schulter sind über 4mal so häufig an der chronischen Erkrankung beteiligt als an der akuten. Die Knie erkranken dagegen über 4mal häufiger akut, als das Vorkommen der latenten Knochenherde in den Knochen des Kniegelenkes zu beobachten sind.

Aus der verschiedenen Lokalisation kann darauf geschlossen werden, daß es sich in den beiden klinischen Erscheinungsformen (akute Osteoarthralgie und chronische Osteoarthropathie) um Folgen verschiedener Krankheitsprozesse handelt. Dieser Schluß wird noch durch die schon erwähnte Tatsache unterstützt, daß bei Fliegern akute Osteoarthralgien — „Bends" — äußerst häufig, chronische Knochen- und Gelenkveränderungen dagegen niemals vorkommen.

Es kann zwar angenommen werden, daß der erhöhte Druck in der Markhöhle Ursache der Gliederschmerzen sein kann, ohne eine Nekrose zu erzeugen, da die Störung des Kreislaufes des Knochens nicht lange genug angehalten hat, um zu chronischen Folgen zu führen. Häufig wird aber dieser Fall kaum sein können, da der erhöhte Druck in der Markhöhle Beginn eines „Circulus vitiosus" ist, der schwer durchzuschneiden ist: der erhöhte Druck unterbindet die Blutströmung, dadurch

Tabelle 3. *Vergleich der Häufigkeit der Lokalisation der akuten Osteoarthralgie und der chronischen Osteoarthropathie*

Akute Osteoarthralgie	Schulter				Oberarm	Ellenbogen		Unterarm	Handgelenk	Obere Extremität	Hüfte		
	120 (5,2%)				332 (14,5%)	47 (2,1%)		— —	49 (2,1%)	548 (23,9%)	18 (0,8%)		
Chronische Osteoarthropathie	Clavicula	Collum scapulae	Humerus				Radius ulna				Ramus ischiopubicus	Tuber ischii	Acetabulum
			Caput (manifest)	Proximale Epi- und Metaphyse	Diaphyse	Distale Epi- und Metaphyse	Proximale Epi- und Metaphyse	Diaphyse	Distale Epi- und Metaphyse				
	1 (0,27%)	1 (0,27%)	66 (17,93%)	23 (6,25%)	29 (7,88%)	— —	— —	3 (0,82%)	— —		3 (0,82%)	2 (0,54%)	4 (1,09%)
	91 (24,72%)				29 (7,88%)	— —		3 (0,82%)	— —	123 (33,42%)	125 (33,97%)		

(Fortsetzung)

Akute Osteoarthralgie	Hüfte		Oberschenkel	Knie			Unterschenkel	Knöchel			Untere Extremität	Zusammen
	18 (0,8%)		64 (2,8%)	1012 (44,1%)			611 (26,7%)	40 (1,7%)			1745 (76,1%)	2293 (100,0%)
Chronische Osteoarthropathie	Femur				„Knie"	Tibia fibula			„Knöchel"	Talus		
	Caput (manifest)	Proximale Epi- und Metaphyse	Diaphyse	Distale Epi- und Metaphyse		Proximale Epi- und Metaphyse	Diaphyse	Distale Epi- und Metaphyse				
	105 (28,54%)	11 (2,99%)	45 (12,23%)	15 (4,08%)	4 (1,09%)	17 (4,62%)	35 (9,51%)	2 (0,54%)	1 (0,27%)	1 (0,27%)		
	125 (33,97%)		45 (12,23%)	36 (9,79%)			35 (9,51%)	4 (1,08%)			245 (66,58%)	368 (100%)

wird der Abtransport des N_2 verhindert, was zur weiteren Gasansammlung und damit zur weiteren Drucksteigerung in der Markhöhle usw. führt. Zwar nehmen einige Autoren[27, 42] die Gasembolie als die Ursache der akuten Osteoarthralgie („l'accident brusque aigue douloureux") an, wahrscheinlich ist, daß die Mehrzahl der akuten Krankheitsformen auf einer autochthonen Bläschenbildung in den Geweben um die Gelenke, vor allem um das Kniegelenk beruht. Beweise dafür wurden von Ferris und Engel[19] geliefert. Ihre Beobachtungen wurden an Fliegern gemacht.

1. Sie stellten fest, daß während der Schmerzen („bends") weder Cyanose, noch Blässe oder sonst irgendwelche, auf die Störung des Kreislaufes hindeutende Zeichen zu beobachten sind.

2. Im periartikulären Gewebe wurden röntgenologisch Gasbläschen nachgewiesen, die *nicht* dem Gefäßverlauf entsprechend lokalisiert waren.

3. Lokal angewandter Druck (z. B. Eintauchen der schmerzhaften Glieder in Quecksilber, Druck durch die Manschette des Blutdruckmeßinstrumentes ausgeübt) bringt die Schmerzen zum Verschwinden, doch kehren diese nach dem Auflassen des Druckes wieder.

4. Ein Wiederaufstieg der Flieger innerhalb von 4—6 Std bringt die beim Abstieg verschwundenen Schmerzen wieder in derselben Lokalisation zum Vorschein.

5. Der Schmerz hat nicht den Charakter, wie bei Gefäßverschluß.

6. Im Dekompressionsversuch entstehen die Gliederschmerzen hauptsächlich in jenen Gliedern, die während der Dekompression betätigt wurden: nach tiefen Kniebeugen in den unteren, nach Armheben in den oberen Extremitäten. Wäre die Lokalisation der Gasbläschen intravasculär, so müßte die Turnübung in verkehrtem Sinne wirken, indem die lebhaftere Strömung die Bläschen fortschwemmen müßte. Ist aber die Lokalisation eine extravasculäre, so ist die Beobachtung gut zu erklären; die während der Bewegung entstehenden bedeutenden Druckunterschiede in den Sehnen und Fascien begünstigen die Entstehung sog. Gaskerne, die dann infolge der Diffusion des Stickstoffs aus den umgebenden supersaturierten Geweben zu Gasbläschen heranwachsen und somit die Schmerzen („Bends") verursachen, indem sie zur Reizung der Nervenendigungen, zur Dehnung der Gewebe führen.

Als Erklärung für den zeitlichen Zusammenhang der akuten und der chronischen Erkrankungen ist anzunehmen, daß die äußeren Umstände der Dekompression (zu rasche Ausschleusung) oder die ungünstige Lage des Kreislaufes in der erkrankten Region (z. B. Abkühlung) die Bedingungen sowohl der akuten, (im periartikulären Gewebe) als auch der chronischen Erkrankung (in der Markhöhle und in der Spongiosa) zugleich zustande bringen.

Die Prophylaxe der chronischen Knochen- und Gelenkerkrankungen der Caissonarbeiter ist mit der allgemeinen Prophylaxe der Caissonkrankheit identisch. Es müssen bedeutende Druckschwankungen im Arbeitsraum verhindert, die langsame und vorschriftmäßige Drucksenkung in der Schleuse gesichert werden.

Die Prävention durch die sorgfältige Auswahl der zur Druckluftarbeit zugelassenen Personen und die systematische Überwachung derselben, das Verbot des Abstieges bei jeder allgemeinen oder lokalen Störung des Kreislaufes sind die Mittel, um einer Erkrankung vorzubeugen. Die und sofortige Rekompression sorgfältige, langsame Dekompression in der Krankenschleuse ist heute in allen Fällen selbstverständlich, wo sich irgendwelche Zeichen (Schmerzen, neurologische Erkrankungsformen) der Caissonkrankheit manifestieren. In der Prävention der Knochenerkrankungen ist aber ganz besonders zu betonen, daß auch nach jeder zu kurzen, übereilten Ausschleusung und bei den sog. „harmlosen" Formen der Caissonkrankheit, wie die Marmorhaut oder das Hautjucken („les puces" der Franzosen), ganz besonders aber bei jeder noch so milden Osteoarthralgie oder Myalgie die Rekompression unbedingt anzuwenden ist. Diese Zustände müssen als Zeichen der nicht befriedigenden Desaturation des Körpers betrachtet werden und bieten somit die Möglichkeit einer später, eventuell erst nach Jahren manifestierenden, aber der Natur nach schweren und dann kaum mehr beeinflußbaren Erkrankung.

Bei der periodischen Kontrolluntersuchung der Caissonarbeiter müssen auch Röntgenaufnahmen der Schulter und der Hüften angefertigt werden. Französische Autoren[22, 23, 35] konnten initiale Knochenveränderungen in der Form kleiner dichter Herde erfassen. Werden die Knochenerkrankungen frühzeitig genug erfaßt, so kann der Destruktion des Gelenkes — auf dem Wege der Entlastung —, vorgebeugt werden. Da die eingetretenen Veränderungen aller Wahrscheinlichkeit nach eine Prädilektion für weitere Erkrankungen bedeuten, müssen diese Arbeiter mit Knochenherden aus der weiteren Druckluftarbeit ausgeschlossen werden.

Es ist noch äußerst zweifelhaft, inwiefern die von französischen Autoren[43] angewandte, bei der akuten Osteoarthralgie wirksame intravenöse Novocaintherapie imstande ist, die späteren Knochenveränderungen zu verhindern .

Die Therapie ist fast machtlos. Es ist durch orthopädische Maßnahmen zu verhindern, daß der seiner festen knöchernen Unterlage beraubte Knorpel unter der Belastung einbricht, mit allen Folgen der sekundären Arthrose. Es werden entlastende Apparate angewandt. Doch es ist unmöglich, vorauszusagen, welcher Zeitraum zur beruhigenden Konsolidation des Knochens nötig ist und wann der erkrankten Gelenksfläche wieder eine normale Belastung übertragen werden kann.

Ist die Destruktion an der Knorpeloberfläche einmal eingetreten, so ist ein befriedigender Erfolg von der Therapie kaum mehr zu erhoffen. Es wurde — besonders in Frankreich — Arthroplastik mit einer Akrylatprothese versucht. Trotz guter prompter Resultate[14, 55] sind aber die

Späterfolge nicht befriedigend[4]. Es kommt zu sekundären schweren Veränderungen des Knochens. — Die Hydrotherapie, die therapeutische Röntgenbestrahlung ist meist ohne Erfolg und kann sogar Schaden anrichten.

Zusammenfassung

Es wird die Klinik, Symptomatologie, pathologische Anatomie, Pathogenese, Prävention und Therapie der chronischen Osteoarthropathie der Caissonarbeiter besprochen. In bezug auf die Pathogenese wurde versucht den Beweis zu erbringen, daß

1. die akute Osteoarthralgie („Bends") und die chronische Osteoarthropathie der Caissonarbeiter durch verschiedene Pathogenese entstehen und verschiedene Krankheitsgeschehen repräsentieren;

2. die ausschließliche Lokalisation der chronischen Gelenkerkrankungen der Caissonarbeiter im Schulter- und im Hüftgelenk wird durch den hohen Fettgehalt des Humerus und Femur und die verlangsamte Strömung im roten Knochenmark erklärt, da solcher bei Erwachsenen unter allen langen Röhrenknochen nur in den proximalen Enden der Oberarm- und der Oberschenkelknochen vorzufinden ist. Der hohe Gehalt an Fettmark dieser beiden Knochen erklärt auch die häufige Lokalisation aseptischer Nekrosen in der Diaphyse.

Literatur

[1] Alamercery, D.: Les ostéo-arthropathies des ouvriers travaillant dans les caissons à air comprimé. Thèse de Lyon 1945. — [2] Allan, J. H.: Decompression disease of bone. J. Aviation Med. **14**, 105—111 (1943). — [3] Baader, E. W.: Gewerbekrankheiten. Klinische Grundlagen der 40 meldepflichtigen Berufskrankheiten. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1954. — [4] Baillargé, J., et P. Mérer: Contribution à l'étude des ostéo-arthropathies des caissons. Arch. Mal. profess. **14**, 225—229 (1953). — [5] Barbara, I.: Zit. Roche-Rayneaux. — [6] Bassoe, P.: Late Manifestation of Compressed Air Disease. Amer. J. Med. Sci. **145**, 526 (1913). — [7] Bell, A. L. L., G. N. Edson and N. Hornick: Characteristic bone and joint changes in compressed air workers. Radiology **38**, 698—707 (1942). — [8] Bornstein, A., u. E. Plate: Über chronische Gelenkveränderungen, entstanden durch Preßlufterkrankung. Fortschr. Röntgenstr. **18**, 197 (1911). — [9] Cavigneaux, Ch., et T. S. Fuchs: Les lésions osseuses ignorées des tubistes. Arch. Mal. profess. **10**, 359—361 (1949). — [10] Chaumont, A. J., et A. M. Blittersdorf: Un cas d'ostéopathie des caissons; Aspects radiologiques. Med. Usine **15**, 3, 198—200 (1953). — [11] Christ, A.: Über Caissonkrankheit, mit besonderer Berücksichtigung einer typischen Erkrankung des Hüftgelenkes. Dtsch. Z. Chir. **243**, 133—146 (1934). — [12] Coley, B. L., and M. Moore: Caisson disease with special reference to the bone and joints; Report of two cases. Ann. Surg. **111**, 1065—1075 (1940). — [13] Colonna, P. C., and E. D. Jones: Aeroembolismus of bone marrow. Arch. Surg. **56**, 161—171 (1948). — [14] Decoppet, R. W.: Lésions cervico-céphaliques du fémur dans la maladie des caissons. Rev. Chir. orthopéd. **38**, 216—217 (1952). — [15] End, E.: The use of equipment and heliumgas in a world record dive. J. Ind. Hyg. **20**, 511 (1938). — [16] Fischgold, H., R. Coville et P. Doassans: Altération chronique des epiphyses dans la maladie des caissons. J. Radiol. et Electrol. **29**, 230—231

(1948). — [17] Frank, H.: „Caissonkrankheit" der Hüftgelenke. Münch. med. Wschr. **1935**, 457. — [18] Frank, A., u. J. G. Knoflach: Knochenveränderungen bei Caissonkrankheit. Röntgenprax. **1938**, 102. — [19] Fulton, J. F.: Decompression sickness. Philadelphia u. London: W. B. Saunders Company 1951. — [20] Gersh, I.: Siehe Fulton, S. 174. — [21] Grützmacher, K. Th.: Veränderungen am Schultergelenk als Folge von Drucklufterkrankung. Röntgenprax. **13**, 216—218 (1941). — [22] Guitard, J.: Recherches sur l'évolution des accidents osteoarthritiques chez les travailleurs de l'air comprimé. La médecine du travail et la prévention dans les industries du batiment et des travaux publics. Institut National de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles, S. 91. Paris 1952. — [23] Guitard, J.: Signes radiologiques du début des ostéo-arthrites baro-traumatiques. Méd. d'Usine **15**, 5, 253—258 (1953). — [24] Guitard, J.: Considerations sur les signes de début des ostéoarthrites baro-traumatiques. Arch. Mal. profess. **14**, 230—232 (1953). — [25] Herget, R.: Neuere Beobachtungen über chronische Gelenkveränderungen bei Tauchern durch Drucklufteinwirkung. Arch. Langenbecks u. dtsch. Z. Chir. **281**, 330—360 (1948). — [26] Jaeger, F.: Begutachtungsfälle aus der Praxis. Caissonerkrankung des Hüftgelenkes. Mschr. Unfallheilk. **44** (1937). — [27] Jakobson, M. I.: Kessonaja Boleznij, Patologija Klinika Profilaktika, Medgiz. Moskau 1950. — [28] James, C. C. M.: Late bone lesions in caisson disease: Three Cases in Submarine Personnel. Lancet **1945**, No 6358. — [29] Jullien, G., et J. Bouveyron: Les accidents de décompression chez les scaphandriers de la region marseillaise. Arch. Mal. profess. **14**, 244—247 (1953). — [30] Kahlstrom, S. C., C. E. Burton and D. B. Phemister: Aseptic necrosis of bone: I. Infarction of bones in caisson disease resulting in encapsulated and calcified areas in diaphyses and arthritis deformans. Surg. etc. **68**, 129—146 (1939). — [31] Kahlstrom, S. C. and D. B. Phemister: Case report with autopsy findings. Amer. J. Path. **22**, 947 (1946). — [32] Kahlstrom, S. C.: Bone infarcts. Amer. J. Radiology **47**, 3, 405 (1942). — [33] Láng, A.: Adatok a combcsont proximális végének anatómiájához, különös tekintettel a combnyaktörésre [ungarisch]. Mitteilungen der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest 1951. — [34] Larsen, R. M.: Intramedullary pressure with particular reference to massive diaphyseal bone necrosis. Ann. Surg. **108**, 127 (1938). — [35] Lazard, Charles, Cavigneaux, Fuchs, Tara, S.: L'évolution accélérée des ostéo-arthrites des „tubistes". Arch. Mal. profess. **10**, 150—152 (1949). — [36] Molfino, F.: Sulle forme artralgiche della malattia dei cassoni. Rass. Med. appl. Lav. industr. **8**, 92—98 (1937). — [37] Molfino, F.: Contribution au diagnostic différentiel de l'ostéo-arthrite chronique, conséquence de la maladie des caissons. Arch. Mal. profess. **12**, 271 (1951). — [38] Molfino, F.: Moderni orientamenti in tema di artropatie de malattia dei cassoni. Med. Lav. **43** (1952). — [39] Molfino, F.: Malattie causate da Lavoro in aria compressa. Herausgeg. von Inail. — [40] Molfino, F.: Sulla cura delle „Forme Artragiche" della malattia dei cassoni con particolare riguardo alla marconitherapia. Fol. Med. (Napoli) **8** (1941). — [41] Molfino, F., et G. Balestra: L'osteonecrosi asettica e l'osteoartrosi da malattia dei cassoni. Herausgeg. von Inail. Roma 1948. [42] Nicolas, M.: Notions nouvelles sur la maladie de l'air comprimé et son traitement dans le travail en tube ou caisson. Med. d'Usine **11** (1949). — [43] Nicolas, M., Ch. Cavigneaux et T. S. Fuchs: Un traitement du „coup de pression" chez les „tubistes". Arch. Mal. profess. **10**, 44—47 (1949). — [44] Phemister, D. B.: Infarctus unique au multiple des os chez l'adulte. Presse med. **1950**, 1430—1433. — [45] Plate, E.: Arthritis deformans des Hüftgelenks entstanden durch Preßluftwirkung nebst Betrachtungen über das Zustandekommen solcher Erkrankungen. Arch. f. Orthop. **26**, 201 (1928). — [46] Prezzolini, M.: Zit. Molfino. — [47] Ravault, P., P. Mérer L. Roche and G. Raynea: Les osteoarthropathies des caissons dues au travail

en air comprimé. Rev. Rhum. **20**, 8—9, 587—599 (1953). — [48] Rendich, R. A., and L. A. Harrington: Roentgen findings in caisson disease of bone with case reports. Radiology **35**, 439—448 (1940). — [49] Roche, L., et G. Rayneau: Contribution à l'étude des ostéo-arthropathies des caissons. La médecine du travail et la prévention dans les industries du bâtiments et des travaux publics. 1952. — [50] Roche, L., et G. Rayneau: Contribution à l'étude des ostéo-arthropathies des caissons. Med. d'Usine **15**, 6, 303—307 (1953). — [51] Roche, L., et G. Rayneau: Les ostéo-arthropathies chez les ouvriers travaillant en air comprimé. Arch. Mal. profess. **14**, 233—240 (1953). — [52] Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — [53] Ronald, J.: Aseptic necrosis of bone in caisson disease. Lancet, London **265**, 6791, 855—856 (1953). — [54] Seifert, E.: Seltene Hüftgelenkserkrankung. Zbl. f. Chir. **63**, 2318 (1936). — [55] Séze, S. de, J. Durieu, de Brux, Y. Guéguen et Welfing: A propos d'un cas de „Maladie des caisson". Rév. Rhum. **18** (1951). — [56] Schoen, R., u. W. Tischendorf: Krankheiten der Knochen, Gelenke und Muskeln. In Handbuch der inneren Medizin, Teil I, S. 801—802. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — [57] Swain, V. A. J.: Caisson disease of bone with a report of a case. Brit. J. Surg. **29**, 365 (1942). — [58] Swindle, P. F.: Occlusion of blood vessels by agglutinated red cells, mainly as seen in tadpoles and very young kangaroos. Amer. J. Physiol. **120**, 59 (1937). — [59] Taylor, H. K.: Aseptic necrosis in adults: caisson workers and others. Radiology **42**, 550—569 (1944). — [60] Taylor, H. K.: Aseptic necrosis and bone infarcts in caisson and noncaisson workers. N. Y. State J. Med. **43**, 2390—2398 (1943). — [61] Trueta, I., and M. H. M. Harrison: The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man. J. Bone Surg. **35**, 442—461 (1953). — [62] Twynam, E. G.: A case of caisson disease. Brit. Med. J. **1888**, 190—191. — [63] Ugolotti, F.: La forma osteo-articulare della malattia dei cassoni e sua interpretazione medico-legale. L'Assistenza Sociale **2**, (1940). — [64] Vernon, H. M.: The solubility of air in fats and its relation to caisson disease. Lancet **1907 II**, 691. — [65] Walker, W. A.: Aseptic necrosis of bone occuring in caisson disease. Case report. J. Bone Surg. **22**, 1080—1084 (1940). — [65] Wertheimer, P., et L. Mansuy: Troubles trophiques des orteils, arthrite chronique de la hanche et maladie des caissons. Lyon chir. **37**, 26—29 (1939).

Dr. István Rózsahegyi, Budapest, XIII/Ungarn, Pannónia utca 9

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 511—521 (1956)

Aus dem Forschungsinstitut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten Prag
(Vorstand: Prof. Dr. J. TEISINGER)

Dithiocarbamincarbonsäuren als Abbauprodukte des Schwefelkohlenstoffs

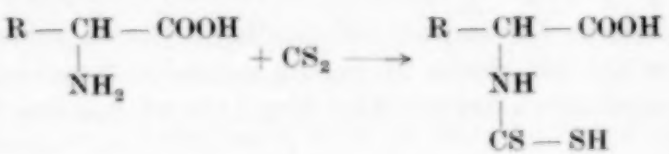
Von

B. SOUČEK und Z. MÁDLO, Prag

(Eingegangen am 27. Januar 1956)

Die früher durchgeführten Arbeiten (McKEE u. a., TEISINGER und SOUČEK, SOUČEK und PAVELKOVÁ) haben gezeigt, daß aus dem im Organismus bei der Einatmung seiner Dämpfe aufgefangenen Schwefelkohlenstoff in der Desaturationsphase nur etwa 5% durch Ausatmen und einige Zehntel Prozent durch den Harn ausgeschieden werden; der Rest, beinahe 95%, unterliegt einer metabolischen Umwandlung im Organismus. Die Abbauprodukte des Schwefelkohlenstoffs waren bisher nicht bekannt. STRITTMATER u. a. haben festgestellt, daß nach der Exposition im CS_2 die Menge der ausgeschiedenen anorganischen Sulfate im Harn steigt. Wie diese entstehen, hat man jedoch nicht festgestellt. Andere Abbauprodukte wurden nicht gefunden.

In unserer früheren Arbeit [SOUČEK und MÁDLO (1)] haben wir gezeigt, daß der Schwefelkohlenstoff in vitro mit den Aminosäuren (und wahrscheinlich auch mit einigen Eiweißstoffen) des Blutes reagiert. Als Produkt dieser Reaktion können unter den Versuchsbedingungen und natürlich auch im Organismus (p_H 7,4 — 8,0; $t = 37^0$ C) Dithiocarbamincarbonsäuren entstehen:



Das Entstehen dieser Säuren von Polypeptiden haben LEONIS und LEONIS und LEVY verfolgt. Die Reaktion des CS_2 mit Aminosäuren in reinen Lösungen hat gründlich, insbesondere vom kinetischen Standpunkte, ZAHRADNÍK in unserem Laboratorium studiert.

Die erwähnte Reaktion haben wir auch in vitro mit Hilfe des den Radioschwefel S^{35} enthaltenden Schwefelkohlenstoffs verfolgt (SOUČEK u. a.) und gezeigt, daß sowohl chromatographisch, als auch durch Bestimmung der Radioaktivität der Flecken auf Chromatogrammen das Entstehen der Dithiocarbamincarbonsäuren (DTS), von

Aminosäuren und CS_2 nachgewiesen werden kann, und zwar sowohl in reinen Lösungen als auch im Blut (in vitro) durch Einbringen von CS_2 in das Blut nach 24 Std bei 37° C.

Nach diesen Vorbereitungsarbeiten und in vitro durchgeführten Versuchen sind wir zum Nachweis der DTS in vivo geschritten, und zwar in mit CS_2 akut und chronisch vergifteten Versuchstieren (Meerschweinchen, Hunde) und Menschen.

1. Im ersten Teil dieser Arbeit haben wir uns mit der Bestimmung der SH-Gruppen im Plasma von Versuchsobjekten nach Einatmung von CS_2-Dämpfen befaßt. Wir sind hier von der Voraussetzung ausgegangen, daß nach CS_2-Intoxikation das Niveau der SH-Gruppen sich im Plasma über das Normalniveau erhöhen muß, da die entstehenden DTS diese SH-Gruppen enthalten. Die SH-Gruppen werden amperometrisch mit Quecksilberchlorid nach einem Verfahren von Kolthoff, Stricks und Morren titriert. Die Arbeitsmethodik[1] sowie genaue Ergebnisse sind in unserer früheren Arbeit angeführt [Souček und Mádlo (2)]. In kurzer Übersicht sind die Ergebnisse wie folgt.

Bei Meerschweinchen (8 Versuche) wurde das Niveau der SH-Stoffe im Serum vor dem Versuch von 21,68 bis 48,00 μg/ml, durchschnittlich 34,80 μg SH/ml, nach 5stündiger Exposition in Konzentrationen von 1300—1800 μg CS_2/l 42,24 bis 110,00 μg/ml, durchschnittlich 64,80 μg SH/ml Serum gefunden, was eine Erhöhung von 44—160, durchschnittlich um 90% darstellt.

Bei 4 Menschen, die vorher niemals in Kontakt mit CS_2 waren, hat sich das Niveau der SH-Gruppen im Serum nach 8stündiger Exposition in Konzentrationen von etwa 190 μg CS_2/l, im Durchschnitt um 20% erhöht.

Bei 9 Arbeitern, die 5—7 Jahre in Viscosebetrieben angestellt waren, wurden nach 10stündiger Exposition in Konzentrationen von ungefähr 120 μg CS_2/l, gewisse Mengen der SH-Stoffe im Serum gefunden, welche mit den Höhen der SH-Stoffe im Serum normaler Personen, ohne CS_2-Exposition, verglichen wurden. Das Ergebnis ist aus der Tabelle 1 ersichtlich.

Der Durchschnittswert der SH-Gruppen im Serum normaler Personen ist 34,18 $\pm$ 7,3 μg SH/ml [Mádlo und Souček (1)]; bei Arbeitern

[1] *Bestimmung der SH-Gruppen im Serum.* Das Blut zur Analyse wird bei Meerschweinchen durch Kardialpunktion, bei Menschen aus Cubitalvene entnommen. Man läßt es bei Zimmertemperatur gerinnen; das Serum wird durch Zentrifugation abgetrennt. Zur Titration nimmt man 0,5 ml Serum. Man titriert in 30 ml Phosphatpuffer von p_H 7,6—7,8 mit einer 10^{-3} molaren Quecksilberchloridlösung, mit einer konstant eingeschalteten Spannung von — 0,2 V, unter Anwendung von rotierender Platinelektrode; als Referenzelektrode dient eine gesättigte Kalomelelektrode. 1 ml der 10^{-3} molaren Quecksilberchloridlösung entspricht 33 μg SH.

Tabelle 1. *Konzentrationen der SH-Gruppen im Serum der Personen nach 10stündiger Exposition in Schwefelkohlenstoffkonzentration von 120 µg/l*

Bei 9 exponierten Personen wurden in 1 ml Serum gefunden:
33,30 — 36,96 — 37,90 — 38,30 — 40,60 — 40,90 — 41,60 — 42,57 — 50,04 µg SH
Durchschnitt: 40,24 µg/ml ± 4,37

aus Viscosebetrieben nach CS_2-Exposition 40,24 ± 4,37 µg SH/ml. Wenn wir beide Werte mit dem *t*-Test (nach STUDENT) vergleichen, erhalten wir $t = 2{,}46$ und daraus $P = 0{,}02—0{,}01$. Die Erhöhung der SH-Gruppen im Serum von Arbeitern aus Viscosebetrieben ist daher statistisch bedeutungsvoll.

Die Erhöhung der SH-Gruppen im Serum von Versuchstieren und Menschen nach Exposition in Dämpfen des CS_2, kann daher als experimentell erwiesen betrachtet werden. Ihre Ursache, im Sinne unserer Hypothese, sind DTS, welche in Verbindung von CS_2 und Aminostoffen, die im Blutserum eventuell auch in anderen Gewebesystemen des Organismus enthalten sind, ihren Ursprung haben.

2. Im zweiten Teil unserer Arbeit sind wir von der Betrachtung ausgegangen, welche wir vor Jahren bei Analysen des Blutes und Harnes von im CS_2 exponierten Personen gemacht haben [SOUČEK und MÁDLO (1)].

Bei diesen Analysen wurde stets so vorgegangen, daß der freie Schwefelkohlenstoff vom Blut bzw. Harn mit einem Luft- oder Stickstoffstrom bei 45° C vertrieben und in die Absorptionslösung (Diäthylamin, Triäthanolamin, Kupferacetat im 96%igen Äthanol (SOUČEK) überführt wurde[1]. Die Aëration wurde 60 min durchgeführt, was vollkommen genügt, um den freien Schwefelkohlenstoff quantitativ auszutreiben. Wurde dann das Blut oder der Harn mit Salz- oder Schwefelsäure angesäuert, so konnte eine weitere Menge freien CS_2 entfernt werden.

[1] *Schwefelkohlenstoffbestimmung.* Der in Wasser, Blut, Harn, Gewebehomogenaten usw. gelöste Schwefelkohlenstoff wird mit einem Luft- oder noch besser Stickstoffstrom bei 45° C vertrieben und in 4 ml kalter Absorptionslösung aufgefangen. [Absorptionslösung: 0,5 ml 100%igen (oder entsprechende Menge einer wäßrigen Lösung) von Diäthylamin wird mit 100 ml 96%igen Äthanol gemischt, 1 ml Triäthanolamin und 0,01 g Kupferacetat zugefügt und gelöst.] Die schwach bläuliche Lösung ist mehrere Wochen beständig. Aus Diäthylamin und CS_2 entsteht Diäthyldithiocarbaminsäure, die mit Kupfer-(II)-ionen ein gelb bis braun gefärbtes Komplexsalz darbietet. Die gelbe Färbung wird colorimetriert. Wir haben einen Elektrophotometer Marke Coleman jr. benützt und in Wellenlänge 440 mµ gemessen. Zwischen 0,5 und 60 µg CS_2/4 ml ist die Beziehung: Extinktion-Konzentration geradlinig. Die zur Herstellung der Kalibrationskurve dienenden CS_2-Lösungen wurden am besten durch entsprechende Verdünnung einer gesättigten CS_2-Wasserlösung zubereitet. Bei 22° C wird in 100 ml Wasser 0,22 g CS_2 gelöst. Der Schwefelwasserstoff reagiert mit Absorptionslösung unter Bildung von Kupfersulfid (CuS); darum muß man ihn aus den Gasgemischen mittels Bleiacetat entfernen, um nicht falsche Resultate zu bekommen.

Diese Erscheinung haben wir damals nur so erklären können, daß in Blut und Harn der Versuchsobjekte, die dem CS_2 exponiert waren, ein Stoff enthalten ist, welcher durch die Wirkung der Säure zerfällt und CS_2 freiläßt. Über die nähere Beschaffenheit dieses Stoffes war uns nichts bekannt.

Vom Standpunkt unserer weiteren Versuche ist nunmehr klar, daß jener Stoff die DTS sind. Diese Verbindungen werden, wie wir festgestellt haben, im saurem Medium leicht zerlegt; von p_H 5 abwärts findet keine Zersetzung mehr statt. Die Kinetik der Zersetzung in reinen Lösungen wurde ausführlich in unserem Laboratorium studiert [Zahradník (3)].

Mit der Methode der sauren Zersetzung wurden DTS gesucht und gefunden im Blut, in der Leber, im Gehirn, in den Nieren, Muskeln und Fett der Versuchstiere (Meerschweinchen, Hunde), denen der Schwefelkohlenstoff intraperitoneal oder intravenös verabreicht wurde; ebenso im Blut von Personen — nach 10stündiger Inhalation von CS_2-Dämpfen —, die in der Viscosefasern-Erzeugung arbeiten.

Versuchsmethodik

1. Meerschweinchen (Gewicht 500—800 g) wurden intraperitoneal 0,1 ml reiner Schwefelkohlenstoff eingespritzt. Nach 120 min wurden die Tiere durch Dekapitation getötet, das Blut aufgefangen und die einzelnen Gewebe rasch präpariert, mit flüssiger Luft gefroren und zu Staub gemacht. Eine abgewogene Menge davon in physiologischer NaCl-Lösung suspendiert und in weiter beschriebener Form verarbeitet. Das subcutane und viscerale Fett wurden zusammengemischt, gerieben und in physiologischer NaCl-Lösung suspendiert. Im aliquoten Teil des frischen Gewebes wurde die Menge des retinierten Blutes mit der Methode nach Klein bestimmt und eine Korrektion auf die Menge des freien CS_2 und der in diesem Blut enthaltenen DTS genommen.

2. Hunden (Gewicht 12 und 15 kg) wurde 0,2 und 0,3 ml reiner CS_2 intravenös verabreicht und das Blut in Zeitintervallen abgenommen.

3. Personen, angestellt in Viscosebetrieben, wurde nach einer 10stündiger Exposition in Konzentration von etwa 190 μg CS_2/l der Arbeitsatmosphäre Blut abgenommen.

4. Die Verarbeitung von Blut und Gewebe. Durch die abgewogenen Mengen des Blutes (bzw. Plasma und Erythrocyten gesondert) und der Gewebe wird ein Stickstoffstrom bei Temperatur von 45° C während 1 Std durchgeführt; beim Fett bei Temperatur von 90° C währte die Durchleitung des Stickstoffstromes 3—7 Std. In dieser Zeit wurde aus den Versuchsgeweben quantitativ der freie Schwefelkohlenstoff vertrieben, welcher in das Absorptionsgemisch von Diäthylamin, Tri-

äthanolamin und Kupferacetat aufgefangen und colorimetrisch bestimmt wurde. Der Schwefelwasserstoff, welcher sich manchmal aus den analysierten Gewebe freimacht und welcher die Ergebnisse des gefundenen CS_2 verfälschen könnte, wird in einer Vorlage von mit einer 5%igen Bleiacetatlösung gesättigten Watte aufgefangen.

Nach Vertreibung des freien Schwefelkohlenstoffs wird zum analysierten Muster eine gleiche Menge von 2 n Schwefelsäure zugesetzt und das Muster auf 100° C für 30 min erhitzt. Der Schwefelkohlenstoff, welcher durch die Zersetzung der DTS freigemacht wird, wird mit dem Stickstoffstrom in das Absorptionsgemisch überführt. Vor den Absorbeur ist ein Kühler — zur Beseitigung von Wasserdämpfen — und Watte mit Bleiacetat zum Auffangen von Schwefelwasserstoff vorgeschaltet.

5. Die durchgeführten Kontrollversuche haben gezeigt, daß aus dem Blut von Personen, Meerschweinchen und Hunden, welche der CS_2-Wirkung vorher nicht ausgesetzt waren, nach Zusatz von 2 n Schwefelsäure und nach Erwärmen 30 min auf 100° C kein Stoff frei wird, der mit der Absorptionslösung von Diäthylamin und Kupferacetat ähnlich reagieren würde als der CS_2, wodurch es zu fälschlichen Resultaten kommen könnte. Blut von Meerschweinchen und Hunden war durchaus negativ, ebenso auch Blut von 12 Kontrollpersonen. Bei 2 Personen wurde 0,2 µg/ml, und bei 2 Personen 0,6 µg/ml vermeintlicher CS_2 vorgefunden.

Versuchsergebnisse

sind in Tabellen 2—10 zusammengestellt. Die Menge des freien und des gebundenen, d. h. durch sauere Zersetzung frei gewordenen Schwefelkohlenstoffs; ist in µg/ml Blut, Plasma, eventuell Suspension der Erythrocyten in physiologischer NaCl-Lösung, ausgedrückt. Bei Geweben bezieht sich die Menge des CS_2 auf 1 g nassen Gewebes.

Tabelle 2. *Der freie und gebundene Schwefelkohlenstoff in Erythrocyten der Meerschweinchen, 2 Std nach intraperitonealer Verabreichung von 0,1 ml CS_2*

Tier Nr.	Schwefelkohlenstoff	
	frei µg/ml	gebunden µg/ml
219	35,00	11,87
122	31,30	40,00
126	27,00	18,00

Tabelle 3. *Der freie und gebundene Schwefelkohlenstoff im Plasma und in Erythrocyten von Meerschweinchen, 2 Std nach intraperitonealer Verabreichung von 0,1 ml CS_2*

Tier Nr.	Plasma		Erythrocyten	
	Schwefelkohlenstoff		Schwefelkohlenstoff	
	frei µg/ml	gebunden µg/ml	frei µg/ml	gebunden µg/ml
120	0	0,37	20,30	13,30
128	6,00	6,22	56,00	17,00
112	0,67	0	5,45	1,14
212	0	0	18,00	3,50
312	0,89	0	5,35	2,30
119	0,76	2,50	31,36	16,81

Tabelle 4. *Der freie und gebundene Schwefelkohlenstoff im Plasma, in Erythrocyten und im Urin des Hundes nach intravenöser Verabreichung von 0,3 ml CS_2*

Nach Verabreichung des CS_2 Std	Plasma Schwefelkohlenstoff		Erythrocyten Schwefelkohlenstoff		Urin Schwefelkohlenstoff	
	frei µg/ml	gebunden µg/ml	frei µg/ml	gebunden µg/ml	frei µg/ml	gebunden µg/ml
½	3,40	1,00	3,20	2,00		
1	0,40	1,40	1,40	1,20		
2	0,40	0,80	1,00	2,50		
4	0	0,80	0,30	1,00		
8	0	0,30	0,60	3,30		
24	0	0,40	0	3,00		
48	0	0,20	0	0,60		
3					0,2	1,2
27					0,2	0,2

Tabelle 5. *Der freie und gebundene Schwefelkohlenstoff im Plasma, in Erythrocyten und im Urin des Hundes nach intravenöser Verabreichung von 0,1 ml CS_2*

Nach Verabreichung des CS_2 Std	Plasma Schwefelkohlenstoff		Erythrocyten Schwefelkohlenstoff		Urin Schwefelkohlenstoff	
	frei µg/ml	gebunden µg/ml	frei µg/ml	gebunden µg/ml	frei µg/ml	gebunden µg/ml
2	5,70	0,20	1,60	1,30		
4	2,80	0,20	4,20	1,30		
24	0,57	0,20	1,30	1,00		
48	0	0,20	0,50	0,60		
96	0	0	0,20	0,20		
6					1,50	1,00
28					0,50	0,38

Tabelle 6. *Der freie und gebundene Schwefelkohlenstoff im Plasma und in Erythrocyten von Arbeitern einer Kunstseidefabrik. Exposition 10 Std in CS_2 — Konzentration von etwa 190 µg/l*

Name	Plasma Schwefelkohlenstoff		Erythrocyten Schwefelkohlenstoff	
	frei µg/ml	gebunden µg/ml	frei µg/ml	gebunden µg/ml
T.	0,22	0,67	0,25	6,00
H.	0,50	0,83	0,25	4,50
R.	0,87	1,75	0,50	8,50
S.	1,00	1,20	0,66	4,33
M.	1,42	1,00	0,50	3,33

Tabelle 7. *Der freie und gebundene Schwefelkohlenstoff im Urin von Arbeitern einer Kunstseidefabrik. Exposition 10 Std in Schwefelkohlenstoffkonzentration von etwa 190 µg/l*

Name	Reaktion mit FEHLING-scher Lösung	Schwefelkohlenstoff	
		frei µg/ml	gebunden µg/ml
Z. J.	—	0	0,4
V. J.	+	0,4	0,5
N. J.	+	0	0,2
H. J.	+	0,1	0,4
Z. K.	—	0	0
B. L.	+	0,4	0,5
N. V.	+	0,1	0,1
K. V.	+	0	0

Tabelle 8. *Der freie und gebundene Schwefelkohlenstoff in Lebern von Meerschweinchen, 2 Std nach intraperitonealer Verabreichung von 0,1 ml CS_2*

Tier Nr.	Schwefelkohlenstoff	
	frei µg/g	gebunden µg/g
1	2,72	9,76
2	3,81	26,58
3	5,76	5,47
4	16,80	30,18
5	19,24	53,90
6	24,40	12,20
7	30,04	16,09
8	99,42	32,71
Durchschnitt:	25,26	23,36

Tabelle 9. *Der freie und gebundene Schwefelkohlenstoff in Geweben von Meerschweinchen, 2 Std nach intraperitonealer Verabreichung von 0,1 ml CS_2*

Gewebe	Zahl der Tiere im Experiment	Schwefelkohlenstoff			
		frei		gebunden	
		Grenzwerte	Durchschnitt	Grenzwerte	Durchschnitt
		µg/g		µg/g	
Fett	3	137,3 —348,0	260,6	1,5 —24,0	11,8
Blut	8	11,75— 21,50	15,22	7,7 —12,6	10,2
Nieren . . .	8	1,49— 7,61	4,14	0,6 — 7,1	4,4
Gehirn . . .	8	0,11— 2,33	1,06	1,68— 5,52	3,6
Muskel . . .	2	2,06— 2,48	2,27	1,29— 2,57	1,9

Tabelle 10. *Relative Verteilung des freien und gebundenen Schwefelkohlenstoffes in Geweben von Meerschweinchen, 2 Std nach intraperitonealer Verabreichung von 0,1 ml CS_2*

	Fett	Leber	Blut	Nieren	Muskel	Gehirn
CS_2 frei	260	24	15	4	2	1
CS_2 gebunden .	6	12	5	2	1	2

Analyse der Ergebnisse

Nach Eintritt des CS_2 in den Organismus im Wege des Blutes (intraperitoneal, intravenös) in einmaliger Exposition finden wir im Plasma weniger CS_2 vor als in den roten Blutkörperchen, welche ihn wahrscheinlich vorzugsweise auffangen und aufnehmen. In den ersten Stunden nach Eintritt des CS_2 in den Organismus fällt der Gehalt des freien

CS_2 im Plasma und steigt in den Blutkörperchen. Mit fortschreitender Zeit wird der Gehalt von freiem CS_2 sowohl im Plasma als auch in Erythrocyten niedriger.

Bei chronischer Inhalationsexposition ist im Gegenteil mehr freier CS_2 im Plasma als in den Erythrocyten. Die DTS findet man vor in kleinem Maße im Plasma und in wesentlich erhöhtem Maße in den Erythrocyten.

Das Verbinden des Schwefelkohlenstoffs mit Aminostoffen (genauer gesagt mit freien Aminosäuren) geht verhältnismäßig allmählich vor, jeweils unter den im Organismus stattfindenden Bedingungen mit der Halbwertszeit von etwa 6,5 Std. Deshalb nehmen die Mengen der DTS im Plasma sowie auch in den Erythrocyten mit der Zeit zu. Diese Erhöhung zeigt sich besonders gut an den Erythrocyten, wahrscheinlich deswegen, weil hier mehr freier Schwefelkohlenstoff (dank der selektiven Adsorption) und mehr freie Aminosäuren, die gleichfalls an Erythrocyten gebunden sind, angehäuft sind. Die DTS sind augenscheinlich auch wesentlich fest an Erythrocyten gebunden, da der CS_2 aus ihnen auch nach einigen Tagen nach Beendigung der Exposition durch die sauere Zersetzung freigemacht werden kann.

Ein Teil der DTS geht in den Harn über und bewirkt, daß der Harn der Individuen — nach Exposition im CS_2 — die Fehlingsche Lösung mit einer schmutzig braungrünen Farbe reduziert. Das gleiche Bild der Reduktion geben auch im Vergleichsversuch die dem Harn zugesetzten DTS. Die Reduktion der Fehlingschen Lösung durch den Harn von Individuen, im CS_2 exponiert, ist jedoch wahrscheinlich dadurch nicht eindeutig erklärt. Auf den Umstand, daß der Harn von Personen nach Exposition im CS_2 die Fehlingsche Lösung reduzieren kann, hat als erster Delpech aufmerksam gemacht. Andere Autoren (Frank) haben jedoch die Reduktion nicht gefunden. Die Erfahrungen unserer Klinik der Berufskrankheiten bestätigen Befunde von Delpech.

Der kleine Gehalt der DTS, welcher im Plasma gefunden wurde, läßt sich verschieden erklären:

1. Es ist möglich, daß DTS im Plasma in genügendem Maße entstehen, daß aber die entstandenen Produkte rasch an die Erythrocyten adsorbiert werden.

2. Es kann vorausgesetzt werden, daß sich der CS_2 mit Plasmaeiweißstoffen bindet, in erster Reihe mit Albumin (vgl. auch Vigliani und Pernis); mit γ-Globulin reagiert er entweder gar nicht oder nur in sehr geringem Maße. Die Produkte der Kombination des CS_2 mit Albumin werden im sauren Medium und bei 100° C während 30 min nicht zersetzt (Mádlo und Souček (2)].

Was den Gehalt des freien CS_2 und DTS in anderen Organen betrifft, ist folgendes ersichtlich:

Fett und Organe, die Fett reichlich enthalten, häufen sowohl freien CS_2 als auch DTS an. Die Fähigkeit des Fettes den freien CS_2 in sich anzuhäufen, wurde schon früher durch unsere Versuche in vivo erwiesen (Krejčí, Mádlo und Souček), sowie auch durch die Bestimmung des Verteilungskoeffizienten des CS_2 für das System Olivenöl/Luft mit dem Wert 160 bei 37° C (Souček und Sýkora). Die Fähigkeit des Fettes in sich auch DTS anzuhäufen, wird mit der vorliegenden Arbeit das erstemal nachgewiesen.

Der Gehalt des freien und gebundenen Schwefelkohlenstoffs in Muskeln und Nieren weist keinerlei Besonderheiten auf. Beide Produkte sind hier in Mengen im Verhältnis ungefähr 1:1 enthalten.

Das Gehirn enthält sehr wenig freien Schwefelkohlenstoff und ungefähr viermal mehr gebundenen CS_2. Entweder gelangt der freie CS_2 nur schwierig in das Gehirn (hämatoencephalitische Barriere?), die DTS dagegen aber viel leichter, oder hat das Hirngewebe eine geringere Fähigkeit DTS zu zersetzen.

Unter den Geweben, die für Versuchszwecke verwendet wurden, hatte die Leber relativ am meisten freien und gebundenen Schwefelkohlenstoff (abgesehen vom Fett). Hierbei variiert die Menge sowohl des freien, als auch des gebundenen CS_2 individuell sehr wesentlich. Die Ursache dessen ist wahrscheinlich die, daß die Leber die Stelle ist, wo die Verbindung des CS_2 mit Aminostoffen hauptsächlich stattfindet, wo aber auch die gebildeten DTS zersetzt werden. Die Verbindung des CS_2 mit Aminosäuren geht auch im Blut vor sich, doch verhältnismäßig langsamer (die Halbwertszeit der Reaktion ist 6,5 Std). Demgegenüber finden wir in der Leber schon nach 2 Std soviel DTS, und fast immer mehr als zu gleicher Zeit im Blut, das es klar ist, daß ihre Entstehung in diesem Organ in einer gewissen Weise katalysiert wird.

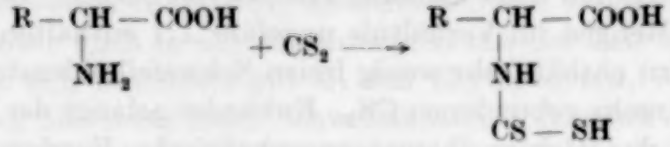
Doch scheint auch in der Leber ein Enzym enthalten zu sein, welches DTS zersetzt, wobei unter anderem Schwefelwasserstoff entsteht. (Die quantitativen Verhältnisse dieser Zersetzung verfolgen wir in unserer weiteren Arbeit.) Wenn es auch sehr wahrscheinlich ist, daß das genannte Enzym auch in anderen Geweben als in der Leber vorhanden ist, so dürfte es doch in diesem Organ in größtem Maße zugegen sein und darum dürfte die Zersetzung der DTS in der Leber am intensivsten sein. Es kann weiter fast sicherlich vorausgesetzt werden, daß die beiden Prozesse, die Verbindung des CS_2 mit Aminosäuren zu DTS und die Zersetzung derselben, in verschiedenen Individuen mit verschiedenen Geschwindigkeiten verlaufen. Dadurch könnte man erklären, daß wir in der Leber unserer Versuchstiere so auffällig verschiedene Mengen von freiem CS_2 als auch der DTS gefunden haben.

Der bei der saueren Zersetzung frei werdende CS_2 entsteht in erster Reihe aus DTS. Außerdem können wir jedoch auch die Möglichkeit

zulassen, daß er durch die Zersetzung der vom CS_2 und einigen einfachen Peptiden gebildeten Verbindungen entstanden ist. Er kann jedoch nicht aus der Verbindung von CS_2 und Proteinen stammen, da diese Stoffe unter Bedingungen, bei denen es zur Zersetzung der DTS kommt, den CS_2 nicht freilassen [Mádlo und Souček (2)].

Zusammenfassung

Schwefelkohlenstoff verbindet sich im Organismus mit Aminosäuren unter Entstehung von Dithiocarbamincarbonsäuren:



Die Reaktion findet hauptsächlich in der Leber und im Blut statt. Es kann vorausgesetzt werden, daß in ähnlicher Weise mit Schwefelkohlenstoff auch einfache Peptide und einige Proteine reagieren.

Die Dithiocarbamincarbonsäuren werden in vitro im saueren Medium in die Ausgangsprodukte, das ist den Schwefelkohlenstoff und Aminosäuren zersetzt. Im Organismus werden die Dithiocarbamincarbonsäuren durch Einwirkung eines Enzyms in einer anderen Weise zerlegt, wobei Schwefelwasserstoff und andere, näher nicht bekannte Stoffe entstehen. Diese Zersetzung findet hauptsächlich in der Leber statt.

Nach Exposition des Versuchsobjektes in Schwefelkohlenstoffdämpfen oder nach Verabreichung des Schwefelkohlenstoffes nach parenteralem Wege findet man im Plasma Erhöhung der SH-Gruppen vor.

Nach Eintritt des Schwefelkohlenstoffes in den Organismus findet man die Dithiocarbamincarbonsäuren hauptsächlich in der Leber, in Fett und Blut vor, in kleinem Maße auch in der Niere, in Hirn und Muskel.

Dithiocarbamincarbonsäuren werden teilweise im Harn ausgeschieden. Der Harn reduziert dann die Fehlingsche Lösung.

Literatur

Delpech, A.: Notes sur les accidents que développe, chez les ouvriers en cautchouc, l'inhalation du sulfure de carbone en vapeur. Gaz. hebd. méd. chir. **3**, 40 (1856). Zit. Frank. — Frank, J. H.: Chemistry of blood and urine in carbon disulfide intoxication. Survey of carbon disulfide hazards. S. 50. Commonwealth of Pennsylvania, Dept. of Labour and Industry, Harrisburg, Pa 1938. — Klein, J. R.: Estimation of blood in tissue. Arch. of Biochem. **8**, 421 (1945). — Kolthoff, I. M., W. Stricks and L. Morren: Amperometric mercurimetric titration of sulfhydryl groups in biologically important substances. Analyt. Chemistry **26**, 366 (1954). — Krejčí, F., Z. Mádlo u. B. Souček: Experimentální intoxikace

sirouhlíkem. Pracov. lékařství **3**, 124 (1951). — LEONIS, J.: La réaction des fonctions aminés avec le sulfure de carbone. C. r. Trav. Labor. Carlsberg, Sér. chim. **26**, 315 (1948). — LEONIS, J., and A. L. LEVY: A method permitting the controlled degradation of peptides by means of carbon disulfide. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **33**, 779 (1951). — MÁDLO, Z., u. B. SOUČEK: (1) Stanovení SH skupin v seru normálních osob. Čas. lék. česk. **1956**. — (2) Reaktion des Schwefelkohlenstoffes mit Proteinen. In Vorbereitung. — MCKEE, R. W., C. KIPER, J. H. FOUNTAIN, A. M. RISKIN and P. DRINKER: A solvent vapor, carbon disulfide. J. Amer. Med. Assoc. **122**, 217 (1943). — SOUČEK, B.: Stanovení sirouhlíku ve vzduchu a v biologických tekutinách. Čas. lék. česk. **87**, 947 (1948). — SOUČEK, B., u. Z. MÁDLO: (1) Reakce sirouhlíku s aminokyselinami. Pracov. lékařství **6**, 11 (1954). — (2) Détermination des groupements sulfhydrilés dans le sérum sanguin après l'exposition dans le sulfure de carbone. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **1956**. — SOUČEK, B., u. E. PAVELKOVÁ: Vstřebávání a vylučování sirouhlíku u lidí. Pracov. lékařství **5**, 189 (1953). — SOUČEK, B., E. PAVELKOVÁ, L. JENŠOVSKÝ and R. ZAHRADNÍK: Metabolismus sirouhlíku. Vznik kyselin dithiokarbaminokarboxylových. Chem. Listy **1956**. — SOUČEK, B., u. V. SÝKORA: Odpařování sirouhlíku z roztoků. Pracov. lékařství **7**, 232 (1955). — STRITTMATTER, C. F., T. PETERS and R. W. MCKEE: Metabolism of labelled carbon disulfide in guinea pigs and mice. Arch. of Industr. Hyg. **1**, 54 (1950). — TEISINGER, J., and B. SOUČEK: Absorption and elimination of carbon disulfide in man. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **31**, 67 (1949). — VIGLIANI, E. C., u. B. PERNIS: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die durch Schwefelkohlenstoff bedingte Atherosklerose. Arch. Gewerbepath. **14**, 190 (1955). — ZAHRADNÍK, R.: (1) Polarografická studie kyselin dithiokarbaminokarbonových. Chem. Listy **49**, 1002 (1955). — (2) Kinetika tvorby kyselin dithiokarbaminokarbonových. Chem. Listy **1956**. — (3) Rozklad kyselin dithiokarbaminokarbonových v kyselém prostředí. Chem. Listy **1956**.

Dr. BOHUMIL SOUČEK, Prag 16, Mozartova 55 (Tschechoslowakei)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 522—553 (1956)

Aus der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Aschaffenburg
(Direktor: Prof. Dr. Kj. Blumberger)

Klinische Untersuchungen zur Pathophysiologie des Schwefelkohlenstoffes unter besonderer Berücksichtigung des Herz-Kreislaufsystems

Von

Wilhelm Nesswetha, Kelsterbach a. Main

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Februar 1956)

In der Bundesrepublik gibt es schätzungsweise 5000 Arbeiter, die täglich bis zu 8 Std einem Schwefelkohlenstoffeinfluß ausgesetzt sind. Dank der Popularisierung der Arbeitshygiene haben wir es heute in der praktischen Arbeitsmedizin nicht mehr mit ausgeprägten toxischen Krankheitsbildern zu tun, wie sie früher besonders während des Krieges unter dem Einfluß sehr hoher Luftkonzentrationen aufzutreten pflegten. Die Arbeitsplatzwerte bewegen sich in der Gegenwart — wie eine repräsentative Umfrage ergab — zwischen 10 und 100 mg CS_2/m^3 Luft. Sichere Angaben über den chronischen Einfluß solcher kleinen bis kleinsten Schwefelkohlenstoffmengen auf den menschlichen Körper besitzen wir nur in relativ spärlichem Umfang.

Unsere Kenntnisse der CS_2-Pathophysiologie fußen außerdem zu einem beträchtlichen Teil auf Analogieschlüssen aus Tierversuchen und experimentellen Arbeiten in vitro, deren Versuchsbedingungen wesentlich von der betrieblichen Wirklichkeit abweichen. Diese Feststellung unterstreicht lediglich den Mangel an klinischen Befunden und will selbstverständlich in keiner Weise die Verdienste einer Reihe von entscheidenden experimentellen Arbeiten schmälern, von denen wir die Forschungen Büsings, Sonnenscheins, Viglianis u. a. als grundlegend für das Verständnis der CS_2-Pathogenese besonders hervorheben möchten.

In Anbetracht dieses Zustandes haben wir uns entschlossen, die Schwefelkohlenstoff-Problematik bei der angegebenen Arbeitsplatzkonzentration unter betrieblichen Bedingungen systematisch zu erforschen. Es ging uns vornehmlich darum, 1. nach qualitativer und quantitativer Sicherung des methodischen Weges einen Einblick in den CS_2-Metabolismus beim arbeitenden Menschen zu gewinnen, 2. mit Hilfe einer „Testbatterie" vieler diagnostischer Verfahren eventuelle, von der Norm abweichende oder pathophysiologische Vorgänge bei einem großen unter CS_2-Einfluß stehenden Kollektiv im Vergleich mit einer Kontrollgruppe zu erhellen und schließlich 3. klinisch begründete Antworten auf Fragen nach der maximalen Arbeitsplatzkonzentration und nach einigen arbeitsmedizinischen und arbeitstechnischen Problemen zu erhalten.

Untersuchungen zur quantitativen und qualitativen Nachweisbarkeit des Schwefelkohlenstoffes im Blut

Es bedarf keiner Begründung, daß die Lösung der Problematik des eingeatmeten Schwefelkohlenstoffes im Körper in direktem Zusammenhang mit der Güte der Nachweismethode steht. Nachdem uns bei Überprüfung einige Verfahren, die im Schrifttum erwähnt werden, in ihrer Verläßlichkeit nicht befriedigten, haben wir uns für die Untersuchungen des CS_2 im Blut, in der Ausatemluft und im Urin dem Prinzip der Büsingschen Destillationsmethode zugewandt. Nach längeren Vorarbeiten hat Schwenzer diese Methode durch einige Modifikationen abgeändert und verfeinert, wie aus nachfolgender Beschreibung, die seinen Ausführungen entnommen ist, hervorgeht:

I. Erforderliche Apparatur

1. Gerät zur Bestimmung des Schwefelkohlenstoffes im Blut, im Urin und in der Ausatemluft (Abb. 2).

a) Eine Waschflasche mit 50,0 cm³ alkalischer Pyrogallol-Lösung (A_1) und eine Waschflasche mit 50,0 cm³ Triaethanolmischung (A_2) zum Reinigen des Flaschenstickstoffes.

b) Destillationsgefäß mit angeschmolzenem Dreikugelaufsatz und Thermometer zur Aufnahme von 4—10 cm³ Citrat-Blut oder Urin, 4 Tropfen Oktylalkohol und 2 cm³ 5%iger Zitronensäure; Inhalt des Kölbchens beträgt 15 cm³, jede der drei Kugeln 14 cm³ (B).

c) Waschfläschchen mit je 1 cm³ Cadmium-Acetat-Lösung (C_1 C_2).

d) 5 Waschfläschchen mit je 1 cm³ Triaethanolmischung nach Demus (D_1—D_5).

Alle Teile sind durch Schliff miteinander verbunden.

2. Leitz-Kompensations-Photometer mit Zubehör.

3. Gasuhr zur Messung der Ausatemluft.

II. Reagenzien

1. Pyrogallol-Lösung, hergestellt durch Mischen von 40 cm³ einer 20%igen wäßrigen Pyrogallol-Lösung und 180 cm³ 40%iger Kalilauge.

2. Cadmiumacetatlösung, hergestellt durch Lösen von 25 g Cadmiumacetat $(CH_3COO)_2\,Cd \cdot 3H_2O$ p. a. und 250 g Natriumacetat $CH_3COO\,Na \cdot 3\,H_2O$ in destilliertem Wasser zu 1 Liter.

3. Triaethanolmischung (nach Demus, Wolfen) hergestellt, indem man in 144 cm³ Wasser 0,1 g Kupferacetat $(CH_3COO)_2\,Cu \cdot H_2O$ p.a., 20 cm³ Triaethanolamin und 1 cm³ Diaethylamin in der genannten Reihenfolge löst und mit 835 cm³ reinem Alkohol verdünnt.

III. Standardisierung der Methode

Bei der Herstellung der alkoholischen CS_2-Standardlösung wurde festgestellt, daß der CS_2-Gehalt sehr schnell abnahm. Aus diesem Grunde wurden jeweils nach Überführung in das Xanthat Gehaltsprüfungen von CS_2 durch Titration mit Jod durchgeführt. Die Eichkurven wurden außerdem stets an einem Tage fertiggestellt.

Herstellung der CS_2-Standardlösungen

Lösung I. 1 cm³ CS_2 wurde mit einer 1-cm³-Kolbenpipette in reinen Äthylalkohol gegeben und auf 100 cm³ mit Alkohol aufgefüllt.

Lösung II. 1 cm³ Lösung I wurde in gleicher Weise auf 100 cm³ aufgefüllt; zu 50 cm³ Lösung II wurden 3 cm³ 50%ige KOH gegeben, 10 min stehen gelassen und mit 100 cm³ Wasser verdünnt. Nach Zugabe von 50 cm³ Essigsäure-Phosphat-Lösung wurde mit n/100 Jodlösung titriert. Verbrauchte Jodlösung: 8,5 cm³. Berechnung: $8{,}5 \times 0{,}76 \times 20 = 129\,\gamma$ CS_2 in 1 cm³ der Lösung II.

Lösung III. Aus einer Mikrobürette werden 1,0 cm³ Lösung II in einen 100-cm³-Meßkolben gegeben und mit Alkohol aufgefüllt. 1 cm³ Lösung III = $1{,}29\,\gamma$ CS_2. Lösung III wurde in eine zweite Mikrobürette gefüllt und direkt für die Herstellung der Eichkurve benutzt. Als Absorptionslösung bedienten wir uns der Triaethanolmischung nach DEMUS, weil sie sich als besonders haltbar erwies. Nach bekanntem Vorgehen wurde der Filter 445 als dem Absorptionsmaximum am nächsten liegend

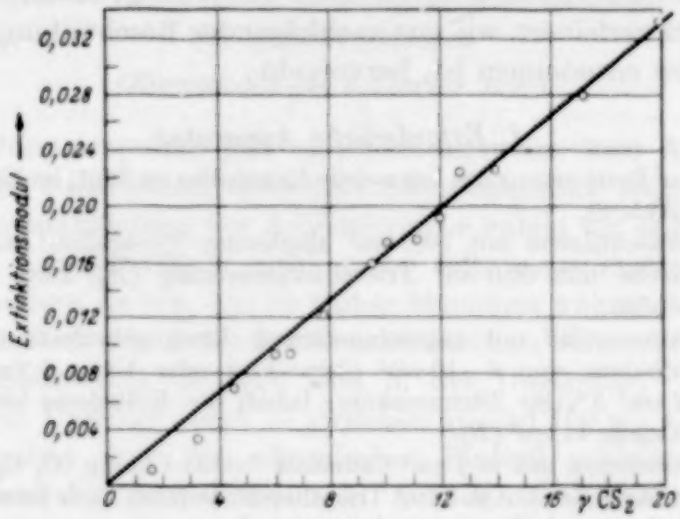


Abb. 1

ermittelt. Es bestand weiter die Möglichkeit, die Genauigkeit der Messung durch Verwendung einer 5-cm-Mikrobürette von 1 cm³ Inhalt um das 5fache zu erhöhen. Man konnte dabei die Absorptionsflüssigkeit unverdünnt photometrieren. Bei Vergleich der großen 5-cm³-Küvette mit der 1-cm³-Mikroküvette ergaben sich bei Anwendung der gleichen CS_2-Lösungen der verschiedensten Konzentrationen keinerlei Unterschiede der Winkelablesungen. Der Schwierigkeit, die Mikroküvette genau planparallel in das Photometer einzusetzen, wurde dadurch begegnet, daß die Führungsklötzchen auf 0,01 mm genau eingepaßt wurden.

IV. Ermittlung der CS_2-Eichkurve

Bei den ersten Versuchen, die mit Standardlösungen an der Destillationsapparatur durchgeführt wurden, hat sich gezeigt, daß bedeutend genauere Resultate erzielt werden, wenn die Zahl der Waschflaschen erhöht wurde. Weitere Messungen führten schließlich zur Aufstellung einer Eichkurve, die ohne Schwierigkeiten erkennen läßt, daß die Xanthogenat-Konzentration in einem für die Praxis ausreichendem Bereich linear verläuft (Abb. 1).

V. Arbeitsgang

Die Methode ist anwendbar für absolute Mengen CS_2 von $0{,}5—20\,\gamma$. Man bereitet die Apparatur (Abb. 2) soweit vor, daß nach der Blutentnahme sofort be-

gonnen werden kann. Die Waschflaschen werden nach Füllen mit 50 cm³ Pyrogallol-Lösung und 50 cm³ Triaethanolmischung an eine Stickstoffflasche (*S*) angeschlossen. Man reguliert mit dem Reduzierventil so, daß 3—5 Blasen je Sekunde passieren. In den Ein- und Ausgangsstutzen des Destillationsgefäßes (*B*) gibt man je 2 Tropfen Oktyl-alkohol, schließt an die Waschflasche an und setzt ein 600-cm³-Becherglas mit kaltem Wasser unter. In die ersten zwei Waschfläschchen (C_1 C_2) gibt man je 1 cm³ Cadmiumacetatlösung und setzt ein leeres Zwei-Liter-Becherglas unter; in die nächsten 5 Waschfläschchen (D_1—D_5) werden je 1 cm³ Triaethanolmischung eingefüllt und nach Einfetten der Schliffe alle Waschfläschchen angeschlossen. Nach 6 min langem Durchleiten von Stickstoff gibt man, ohne den Stickstoff abzustellen, die frisch genommene Blutprobe (4—10 cm³) durch das geöffnete

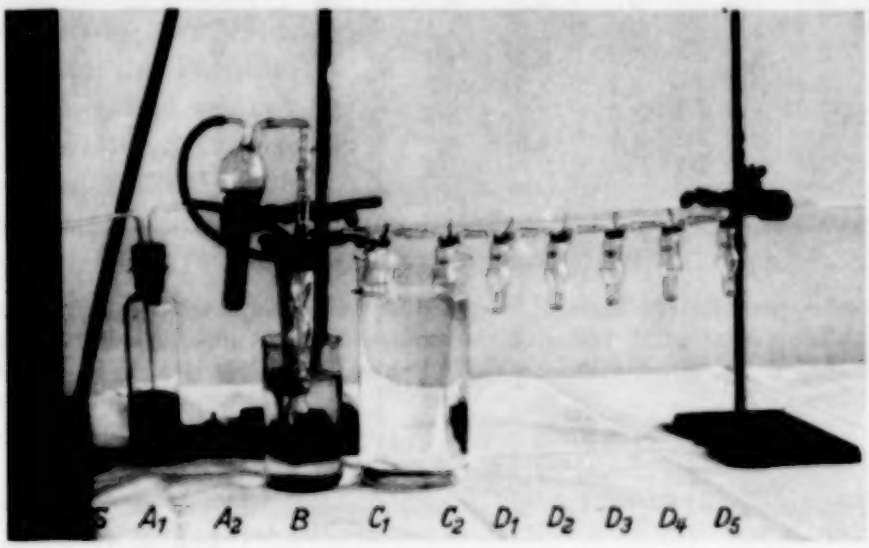


Abb. 2. Destillationsapparatur zur Bestimmung des CS_2

Eingangsrohr des Destillationsgefäßes und hinterher 2 cm³ Citronensäure. Man schließt das Gefäß sofort wieder an und füllt das Zwei-Liter-Becherglas mit 50° heißem Wasser. Das Wasser in dem 600-cm³-Becherglas wird während der Destillation 1 Std auf 35—40° C gehalten. Dann löst man sämtliche Verbindungen der Apparatur (D_1—D_5) und stellt den Stickstoff ab. Den Inhalt der 5 Waschfläschchen mit der Triaethanolmischung gießt man in ein Becherglas, spült 3—4mal mit reinem Alkohol nach, füllt in einem Meßkölbchen auf 25 cm³ auf und läßt $^1/_2$ Std stehen. Für die Blindprobe gibt man in einen zweiten Meßkolben von 25 cm³ 5 cm³ Triaethanolmischung und füllt mit reinem Alkohol bis zur Marke auf. Bei Verwendung der Mikroküvette wird die Absorptionsflüssigkeit unverdünnt photometriert. Nach gründlichem Umschütteln füllt man die Lösungen in je eine Küvette von 5 cm Schichtdicke und stellt die Blindlösung rechts und die andere links in das Photometer. Nach Ermittlung des Winkels findet man damit die Extinktion, bezieht auf 1 cm (Modul), indem man durch 5 teilt und liest mit Hilfe der letzten Zahl auf einer Eichkurve die in dem angewandten Kubikzentimeter Blut gefundenen γ CS_2 ab.

Die Modellversuche wurden so durchgeführt, daß zu 10 cm³ Citrat-Blut bekannte Mengen CS_2 in Standardlösungen zugefügt wurden. Danach erfolgte nach oben beschriebener Methode die Destillation und die quantitative Bestimmung. Das Verhältnis der jeweils in bestimmten Volumen von Citratblut vorgelegten und gefundenen Werte war wie folgt (Tabelle 1).

Bei Werten von 1 γ und weniger wurde die Mikroküvette angewandt. Die Empfindlichkeit wurde weiter dadurch gesteigert, daß anstatt 5,0 cm³ Absorptionsflüssigkeit (Endvolumen) nur 1,0 cm³ bzw. 2,0 cm³ verwandt wurden (Tabelle 2).

Die Erfassungsgrenze liegt also bei Anwendung aller Präzisierungsmaßnahmen bei einigen Zehntel γ CS_2 je 10 cm³ Blut. Die Genauigkeit beträgt bei Mengen unter 1 γ CS_2 etwa 25%.

Tabelle 1

Citratblut in cm³	Zusatz von CS_2 in γ	Gefundene Menge von CS_2 in γ		
10,0	0,5	0	0,5	0
10,0	1,0	0,5	1,6	1,1
10,0	2,0	2,2	2,9	1,4
10,0	3,0	3,2	2,5	2,7
10,0	4,0	3,3	3,7	3,6
10,0	5,0	4,8	4,9	4,5

Nachdem die Brauchbarkeit der Destillationsmethode vom chemischen Standpunkt gesichert war, erwies es sich als erforderlich, ihre Spezifität von der biologischen Seite zu prüfen. Zu diesem Zweck haben wir bei 79 Personen, die noch niemals in direkte Berührung mit Schwefelkohlenstoff kamen, den CS_2-Spiegel im Blut quantitativ untersucht (Tabelle 3).

Um eine quantitative Verfälschung der Ergebnisse durch gelegentliche geringe Außenluftkonzentrationen von Schwefelkohlenstoff zu unterbinden, wurden die Blutentnahmen in einer sicher schwefelkohlenstofffreien Klimakammer durchgeführt. Bis zum Beginn der Destillation befanden sich die Blutproben unter luftdichtem Verschluß.

Tabelle 2

Citratblut in cm³	Endvolumen in cm³	Zusatz von CS_2 in γ	Gefundene Menge von CS_2 in γ	CS_2-Verlust in γ
10,0	5	1,06	0,96	0,10
10,0	5	0,53	0,44	0,09
10,0	5	0,37	0,28	0,09
10,0	5	0,27	0,06	0,21
10,0	1	0,27	0,19	0,08
10,0	1	0,16	0,12	0,04

Durch die bisherigen Untersuchungen konnte an Hand vorgegebener CS_2-Mengen im Blut der Nachweis der quantitativen Zuverlässigkeit der Destillationsmethode erbracht werden; weiter wurde deutlich, daß es entgegen von Feststellungen RODENACKERs weder einen „physiologischen" Normalwert von Schwefelkohlenstoff im Blut gibt, noch daß unkontrollierbare Schwefelverbindungen die Auswertbarkeit der Methode beeinträchtigen.

Für werksärztliche Laboratorien, in denen die Destillationsmethode aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden kann, wurde zur raschen Orientierung über die CS_2-Blutverhältnisse von NESSWETHA der sog. Spot-Test nach FEIGL in ein verfeinertes Testfleckverfahren umgearbeitet. Der Grundvorgang dieser Methode ist wie folgt:

In Anwesenheit von Lauge bildet CS_2 Dithiokarbonat. Dithiokarbonat geht mit Schwermetallen in spezifisch gefärbte unlösliche Verbindung über. Die Farbintensität ist abhängig von der Niederschlagsmenge und Korngröße. Bei Zugabe einer Bleilösung bildet sich $PbCS_2$, das in alkalischer Lösung weiter in PbS und CS_2 zer-

Tabelle 3

Nr.	Blutmenge	CS_2 γ/Liter Blut	Nr.	Blutmenge	CS_2 γ/Liter Blut	Protein Nr.	Blutmenge	CS_2 γ je Liter Blut
1	9,0	0	27	10,0	0	54	9,0	0
2	10,0	0	28	10,0	0	55	10,0	0
3	7,0	0	29	10,0	0	56	7,0	0
4	9,0	0	30	10,0	0	57	7,0	0
5	10,0	0	31	9,0	0	58	7,0	0
6	10,0	0	32	8,0	0	59	9,0	0
7	10,0	0	33	10,0	0	60	10,0	0
8	10,0	0	34	10,0	0	61	8,0	0
9	9,0	0	35	9,0	0	62	9,0	0
10	9,0	0	36	8,0	0	63	8,0	0
11	8,0	0	37	9,0	0	64	10,0	0
12	8,0	0	38	8,0	0	65	10,0	0
13	10,0	0	39	9,0	0	66	8,0	0
14	10,0	0	40	10,0	0	67	8,0	0
15	9,0	0	41	10,0	0	68	9,0	0
16	8,0	0	42	10,0	0	69	9,0	0
17	8,0	0	43	9,0	0	70	10,0	0
18	10,0	0	44	7,0	0	71	10,0	0
19	10,0	0	45	9,0	0	72	7,0	0
20	10,0	0	46	8,0	0	73	8,0	0
21	10,0	0	47	8,0	0	74	8,0	0
22	10,0	0	48	10,0	0	75	10,0	0
23	9,0	0	49	7,0	0	76	10,0	0
24	7,0	0	50	7,0	0	77	9,0	0
25	7,0	0	51	10,0	0	78	9,0	0
26	8,0	0	52	9,0	0	79	8,0	0

fällt. Die anscheinend nicht ganz in einer Richtung verlaufende Reaktion kann durch Zusatz von Formaldehyd einseitig zugunsten des PbS verschoben werden. Eine Erklärung dieses Vorganges steht noch aus (FEIGL). Wird dieser Test in Form der sog. Tüpfelmethode angewendet, so liegt seine Empfindlichkeit bei 3—3,5 γ CS_2 bei einer Verdünnungsgrenze von 1:14500. Für toxikologische Untersuchungen ist diese Methode jedoch ungeeignet, und zwar einesteils wegen der relativ geringen Empfindlichkeit, anderenteils wegen der Ablesungsschwierigkeiten des farbigen Niederschlages in Blut und Serum. Dieser Nachteil kann durch Änderung zweier Vorgänge überwunden werden: 1. durch Destillation des in der untersuchten Flüssigkeit enthaltenen CS_2 und 2. durch Schaffung einer neutralen Reaktionsfläche mit Hilfe eines weißen Filtrierpapiers.

Hierdurch wird nicht nur die Ablesungsart erleichtert und verfeinert, sondern auch die Empfindlichkeitsgrenze auf 1,5 γ erhöht. Die Destillation wird nach bekanntem Verfahren mit Hilfe eines Stickstoffstromes durchgeführt. Das ausgetriebene Gasgemisch wird zuerst in zwei mit 2,5%iger Cadmium-Acetatlösung gefüllten Waschflaschen von H_2S befreit. Anschließend wird es durch ein zwischen zwei Filtern liegendes Filterpapier geleitet, das mit 2 Tropfen Formaldehyd und 1 Tropfen alkalischer Plumbitlösung getränkt ist. Falls in der geprüften Lösung mehr als 1,5 γ enthalten sind, tritt am Testpapier eine größenmäßig dem Lumen der Flanschenöffnung entsprechende Verfärbung ein. Die Intensität der Färbung innerhalb der Skala hellgelb über braungrau bis schwarz ist direkt von der Menge des CS_2 abhängig. Mit Hilfe von Standardtestflecken ist eine quantitative Ablesung mit einer Genauigkeit von ± 0,5 γ möglich, wie durch Vergleichsuntersuchungen mit

der Destillationsmethode bewiesen werden konnte. Es empfiehlt sich, die Standardtestflecken mit Hilfe von Lösungen bekannter CS_2-Mengen selbst herzustellen und den Farbton des frischen Niederschlages mit Wasserfarben auf Zeichenpapier zu übertragen. Das Testpapier dunkelt nämlich mit der Zeit stark nach, so daß es schließlich für Vergleichszwecke unbrauchbar wird. Die Ablesung soll aus diesen Gründen in den ersten 5 min nach Beendigung der Destillation erfolgen.

Wir möchten ausdrücklich erwähnen, daß die Testfleckmethode für wissenschaftliche Arbeiten natürlich ungeeignet ist. Wegen ihrer raschen Durchführbarkeit, Einfachheit und guten Auswertbarkeit dürfte sie jedoch für praktische Zwecke im werksärztlichen Laboratorium besonders in Fällen eines Intoxikationsverdachtes oder, wie später aufgezeigt wird, zur Prüfung der Elimination brauchbar sein.

Der Umsatz des Schwefelkohlenstoffes im menschlichen Körper

Der Schwefelkohlenstoff gelangt mit der Atemluft in die Lunge. In den Alveolen geht ein Teil in das Blut über, der Rest wird abgeatmet. Der Entschluß, mit Hilfe der Destillationsmethode den CS_2-Gasaustausch beim Menschen zu studieren, fußt auf der optimistischen Voraussetzung, daß der Schwefelkohlenstoff im Blut in Analogie zu den Ergebnissen in vitro in keinem nennenswerten Umfang irreversible chemische Verbindungen eingeht. Diese Arbeitshypothese wurde unter anderen von BÜSING und SONNENSCHEIN bestätigt, die im Gegensatz zu BOBSIEN und WARNCKE nachweisen konnten, daß der durch Aktivitätsmessungen feststellbare S^{35} in Organen von Versuchstieren, die einer CS_2-Begasung ausgesetzt wurden, tatsächlich in Form eines chemisch ungebundenen Schwefelkohlenstoffes vorlag.

Der überwiegende Teil der Befunde stützt sich auf Untersuchungen, die unter betrieblichen Bedingungen durchgeführt wurden; ein kleiner Teil stammt aus experimentellen Arbeiten, die von Fall zu Fall zur Klärung auftauchender Probleme herangezogen wurden. Insgesamt haben wir bei 134 Personen den CS_2-Spiegel im Blut bzw. in der Ausatemluft und im Urin in verschiedenen Phasen der achtstündigen Schicht und nach der Schicht bestimmt. Parallel mit den Blutuntersuchungen wurde eine Arbeitsablaufstudie mit Messung der CS_2-Luftkonzentration an den jeweiligen für den Arbeitsgang typischen Arbeitsplätzen durchgeführt. Da die Menge des aufgenommenen Schwefelkohlenstoffes neben der Arbeitsplatzkonzentration (APK) und der Expositionsdauer in einer gegebenen Luftkonzentration auch vom Atemminutenvolumen (AMV) abhängt, haben wir einige typische Arbeitsgänge nach energetisch-kalorischen Gesichtspunkten mit Hilfe des elektrischen Pulszählers nach MÜLLER untersucht. Auf diese Weise war es möglich, die erhobenen Befunde — um brauchbare Resultate zu erhalten — wenigstens in lockerer Form zu wesentlichen arbeitsphysiologischen, arbeitstechnischen

und milieubedingten chemisch-physikalischen Vorgängen in Beziehung zu setzen.

Unter betrieblichen Bedingungen kommt es nicht oft vor, daß jemand im Laufe einer ganzen Schicht unter konstanter Luftkonzentration von CS_2 arbeitet. Es liegt im Wesen des Produktionsablaufes, daß in vorher bestimmtem Rhythmus ein Wechsel des Arbeitsplatzes und damit auch der APK stattfindet, die sich von Nullwerten bis zu verschiedenen Größen bewegt, die wiederum von Tag zu Tag in Abhängigkeit von technischen Vorgängen schwanken kann. Mit Hilfe einer Milieuanalyse verbunden mit Arbeitsplatzstudien läßt sich jedoch dieses Gemenge von Faktoren unter ausreichender Kontrolle halten. Wenn in den folgenden Ausführungen von durchschnittlichen Werten gesprochen wird, mögen diese Angaben mehr in ihrer Tendenz als in ihrer absoluten Bedeutung aufgefaßt werden.

Ergebnisse

Zur orientierenden Erforschung der CS_2-Bilanz wurden 3 Personen, die bisher in keinem nennenswerten Umfang mit Schwefelkohlenstoff in Berührung kamen, einer Luftkonzentration von 100 mg CS_2/m^3 Luft ausgesetzt. Das durchschnittliche AMV betrug 10 Liter/min. In Abständen wurden Bestimmungen des CS_2-Gehaltes im Blut und in der Ausatemluft vorgenommen, und zwar während der Gasexposition und im CS_2-freien Milieu. Die Mittelwerte in Tabelle 4 demonstrieren einesteils das proportionelle Ansteigen der Blutkonzentration mit der Expositionsdauer und anderenteils den Ausscheidungsmodus, dessen zeitlicher Ablauf offensichtlich von der Menge des inhalierten CS_2 direkt abhängig ist.

Einen Einblick in die quantitativen Verhältnisse der CS_2-Speicherung während der Begasung in 100 mg CS_2/m^3 Luft bieten die Analyseergebnisse der Ausatemluft. Die durchschnittliche Retention des CS_2 betrug in den ersten 30 min 60—70%. Nach dieser Zeit sank diese dann im Laufe von 3—4 Std auf 35—45% der eingeatmeten Gesamtmenge ab. Innerhalb der ersten halben Stunde sind im Körper also 12,1 mg CS_2 zurückgeblieben. Die Summe des durch Exspiration und Urin ausgeschiedenen Schwefelkohlenstoffes nach Verlassen der CS_2-Atmosphäre von der ersten Minute bis zur Grenze der Nachweisbarkeit, die für die

Tabelle 4

Expositionsdauer in 100 mg CS_2/m^3 Luft in Minuten	CS_2-Spiegel in γ/Liter Blut nach Verlassen der Atmosphäre von 100 mg CS_2/m^3 Luft					
	sofort	nach 5 min	nach 30 min	nach 60 min	nach 120 min	nach 480 min
3	0,0	—	—	—	—	—
30	30,0	20,0	0,0	—	—	—
120	80,0	—	26,0	0,0	—	—
180	130,0	—	80,0	—	0,0	—
450	198,0	—	—	—	21,0	0,0

Ausatemluft durchschnittlich nach 25 min eintrat, betrug 2,2 mg CS_2, das sind 22% der berechneten Retention. Die weitere Elimination des zurückgebliebenen CS_2 dürfte teils durch den Darm, den Schweiß und andere Exkrete, teils in protrahierter Form in Mikromengen durch den Atemtrakt erfolgen. Dieser Vorgang entzieht sich allerdings einem quantitativen Nachweis mit Hilfe der Destillationsmethode.

Verbleiben wir noch bei der Längsschnittbetrachtung des Blutspiegels während einer achtstündigen Exposition unter konstanten Luftkonzentrationen.

In der Ordinate der Abb. 3 sind die durchschnittlichen Blutwerte abzulesen, die Abszisse bezeichnet die Expositionsdauer in Stunden in relativ gleichbleibender APK von 80 mg CS_2/m^3 Luft. Die Kurve gibt den Mittelwert der erhobenen Blutbefunde von 10 Personen an.

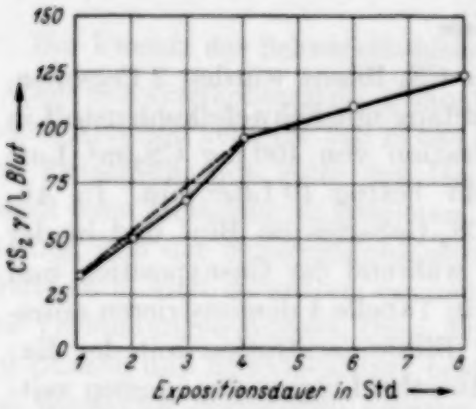


Abb. 3. CS_2-Blutspiegel während der Exposition in 80 mg CS_2/m^3 Luft

Wir stellen fest, daß bis zu einer Expositionsdauer von 4 Std der CS_2-Blutspiegel linear zur Expositionszeit verläuft. Danach tritt eine allmähliche Abflachung der Mittelwertkurve ein. Dieser Verlauf dürfte mit einer sich anbahnenden Sättigungstendenz des Blutes durch Schwefelkohlenstoff in Zusammenhang gebracht werden. Über den zeitlichen Vollzug einer kompletten Sättigung können keine Angaben gemacht werden, da diese weder unter experimentellen noch unter betrieblichen Bedingungen innerhalb einer achtstündigen Zeitspanne eingetreten ist. Der Anschauung von TEISINGER und SOUČEK, die eine Sättigung des Blutes innerhalb der ersten beiden Expositionsstunden angeben, kann demnach nicht beigepflichtet werden. Das ergibt sich außerdem eindeutig aus den signifikant unterschiedlichen Werten des durchschnittlichen CS_2-Blutspiegels einer großen Zahl von Personen in verschiedenen Arbeitsplatzkonzentrationen bei einem durchschnittlichen AMV von 16 Liter/min und einer Expositiondsauer von $5^1/_2$—6 Std (Tabelle 5).

Tabelle 5

Durchschnittliche APK des CS_2 in mg/m^3 Luft	0	10—20	21—40	41—60	61—80	81—100	101—120
Durchschnittliche CS_2-Blutwerte in γ/Liter Blut am Ende der Schicht	0	0	20	63	96	183	255
Zahl der untersuchten Personen	80	19	19	49	19	23	5

Die nahezu lineare Beziehung der Blutpegelhöhe zur APK spricht dafür, daß die Aufnahme des Schwefelkohlenstoffes in das Blut im Sinne des Verteilungssatzes stattfindet. Die unproportionellen Sprünge des Blutwertes in Konzentrationen über 80 mg CS_2/m^3 Luft sind teils milieubedingt, d. h., daß der durchschnittliche Expositionsschwerpunkt in den bezeichneten Konzentrationsstufen näher an der oberen Grenze lag, teils konstitutioneller Genese, wie später aufgezeigt wird.

Es ist nicht zu verkennen, daß die unklare Determinierung der Höhe des CS_2-Blutspiegels seine diagnostische Aussagbarkeit erheblich mindert. Die entscheidende Frage nach der Menge des gespeicherten Schwefelkohlenstoffes im Körper kann also durch eine einmalige Blutpegeluntersuchung quantitativ nicht zuverlässig gelöst werden. Einen Ansatz zur Klärung dieser Problematik bietet das Studium der Elimination.

Aus Tabelle 6 ist die Mehrschichtigkeit der absoluten Höhe des Blutspiegels im Hinblick auf quantitative Rückschlüsse des aufgenommenen Schwefelkohlenstoffes deutlich zu erkennen. Die stellenweise abweichenden Werte des Blutspiegels von den vorher angeführten Durchschnittszahlen sind in erster Linie durch ein erhöhtes AMV der untersuchten Personen bedingt. Die empirische Tatsache, daß mit der Länge

Tabelle 6

Durchschnittliche APK in mg/m³ Luft	Expositionsdauer in Stunden	CS_2 in γ/Liter Blut sofort nach Verlassen der CS_2 Atmosphäre	CS_2 in γ/Liter Blut während des Aufenthaltes in frischer Luft nach				Bemerkungen
			2 Std	8 Std	15 Std	24 Std	
100	2	60	0,0	—	—	—	
60	$7^1/_2$	74	—	30	0,0	—	
90	$3^1/_2$	210	—	0,0	—	—	
80	7	210	—	—	61	0,0	
75	$3^1/_2$	110	0,0	—	—	—	
65	$7^1/_2$	120	50	36	0,0	—	
180	2	100	0,0	—	—	—	
190	2	170	0,0	—	—	—	davon:
20—80	$7^1/_2$	44	12	0,0	—	—	in APK 20 mg 4 Std, in 70 mg 4×24 min, in 40 mg 4×20 min
20—80	$7^1/_2$	81	30	17	0,0	—	in 0—20 mg 3 Std, in 80 mg $2\times^1/_2$ Std, in 55 mg $3^1/_2$Std
40	$7^1/_2$	28	0,0	—	—	—	
30	$7^1/_2$	98	0,0	—	—	—	davon: in 80 mg CS_2/m^3 Luft 4×25 min
70	5	140	74	0,0	—	—	

der Expositionszeit und der Höhe der Arbeitsplatzkonzentration die CS_2-Anreicherung im Gewebe zunimmt, findet an Hand der dargebrachten Daten des Eliminationslängsschnittes ihren objektiven Ausdruck. Durch die Verfolgung der Ausscheidungsrestwerte gelingt es, den aktuellen CS_2-Blutspiegel genetisch zu differenzieren, und zwar in einen extensiven Anteil — der vorwiegend von der Luftkonzentration abhängig ist — und in einen intensiven Anteil, der überwiegend ein Faktor der Expositionsdauer ist und der einen Rückschluß auf die Retentionsgröße im Gewebe erlaubt. Für toxikologische Fragestellungen hat der letztere den Vorrang, wie aus folgenden kasuistischen Skizzen hervorgeht:

Fall 1. R. W., 54 a, vorwiegend athletischer Konstitutionstyp. War beim Auffüllen von flüssigem CS_2 tätig. Plötzliches Auftreten einer Logorrhoe. Die Untersuchung ergab einen manischen Stimmungszustand mit starken aggresiven Tendenzen, Ideenflucht, Unruhe, Gereiztheit. Neurologische Untersuchung konnte wegen Weigerung des Patienten nicht durchgeführt werden. Nach 2 Tagen Abklingen der Symptomatik. CS_2-Spiegel im Blut nach 56stündigem Aufenthalt in frischer Luft 230 γ/Liter Blut. Testfleckmethode: 2 γ CS_2/10,0 Blut (ungewöhnlich hohe Eliminationsverlängerung). Es handelte sich ohne Zweifel um eine spezifische akute Intoxikation.

Fall 2. O. K., 56 a, athletischer Habitus. Klagen über sehr starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Appetitverlust, Gleichgewichtsstörungen, Konzentrationsschwäche.

Befund: Hirnnerven I—XII o. B. Ausgesprochene Dysmetrie bei Zielbewegungen mit Armen und Beinen, Romberg +++. Kompaßgang. Leichte Störung der Oberflächensensibilität, besonders der linken oberen Extremität. Tiefensensibilität und kombinierte Sensibilität intakt. Hyperreflexie der Tiefenreflexe, besonders der oberen Extremitäten. CS_2 im Blut nach 24stündigem Aufenthalt in frischer Luft 330 γ/Liter Blut.

Diagnose: Akute CS_2-Intoxikation leichten Grades. Hoher Eliminationsrest. Nach 3wöchentlichem Erholungsurlaub Normalisierung des neurologischen Befundes mit deutlicher Besserung der subjektiven Symptome.

Fall 3. N. G., 34 a, leptosom-pyknische Konstitution. Arbeitet seit 5 Jahren im CS_2-Betrieb bei niedriger APK. Patient klagt über Nachlassen der Merkfähigkeit und der Konzentration, Erschwerung der Aussprache, Rückgang der geistigen Funktionen, körperliche Ungeschicklichkeit und Kopfdruck. Neurologischer Status: Auffällige Dysarthrie, Dysmetrie, leicht herabgesetzte motorische Kraft in den Gliedmaßen, statisches Wackeln beim Vorhalteversuch, unsicherer Romberg; Reflexbefunde im ganzen unauffällig. Der Neurologe sprach den Verdacht auf cerebrale und peripherische Schädigung durch CS_2 aus.

Wiederholte Untersuchungen des CS_2-Gehaltes im Blut in verschiedenen Intervallen nach Beendigung der Arbeit waren negativ. Wir haben deshalb die toxische Genese für sehr unwahrscheinlich gehalten. Durch spätere Nachuntersuchungen konnte dieses Krankheitsbild als cerebellare Heredodegeneration geklärt werden.

Ergänzend wäre noch anzuführen, daß nach einem $7^1/_2$stündigem CS_2-Einfluß in Arbeitsplatzkonzentrationen bis zu 80 mg CS_2/m^3 Luft die nachweisbare Elimination nach 15stündigem Aufenthalt in frischer Luft beendet ist. Nach einer mehr als 4stündigen Exposition in

80—120 mg CS_2/m^3 Luft finden sich dagegen auch nach einem 15stündigem Aufenthalt in CS_2-freiem Milieu Eliminationsreste zwischen 10 bis 90 γ/Liter Blut. Ihre Größe ist unter anderem von der Höhe des Atemminutenvolumens während dieser Zeit abhängig.

Die *Untersuchung des CS_2-Gehaltes der Expirationsluft* bietet im allgemeinen keinen besonderen diagnostischen Wert. Der Gasaustausch während der CS_2-Exposition wurde bereits eingangs besprochen. Sofort nach Verlassen des gashaltigen Milieus kann regelmäßig beobachtet werden, daß nach einer kurzen Übergangsphase mit sehr hohen Ausatemwerten eine allmähliche Stabilisierung des CS_2-Atemluftpegels eintritt, der in den ersten Minuten unverkennbar in einer, wenn auch lockeren Beziehung zu der Höhe des Blutgehaltes steht. Das Verhältnis des Blutspiegels in γ/Liter Blut zum Atemluftspiegel in γ/Liter Luft ist in der Regel 3:1. Diese Relation variiert jedoch stark. Die anfänglich hohe exspiratorische Gaskonzentration ist einesteils durch das Einfließen der den Außenwerten entsprechenden Luft aus den toten Räumen des Atemtraktes bedingt, anderenteils entsteht durch den plötzlichen Übergang in ein CS_2-freies Milieu ein vergleichsweise stärkeres Gefälle zwischen CS_2-Werten im Blut und der CS_2-freien Außenluft. Vom arbeitsmedizinischen Standpunkt ist es bedeutsam, daß sowohl die Übergangsphase als auch die 3:1-Phase durch körperliche Belastung in frischer Luft oder CS_2-armem Milieu stark verkürzt werden kann.

Der *Bestimmung des Schwefelkohlenstoffes im Urin* kommt besonders in qualitativ-diagnostischer Hinsicht eine Bedeutung zu, weil die Urinausscheidung dem Blutbefund des öfteren um viele Stunden bis Tage nachhinkt. Es lassen sich jedoch weder zur aktuellen CS_2-Konzentration im Blut noch zu denen des Vortages Parallelen aufstellen. Nach Untersuchungen der Bilanz kann angenommen werden, daß etwa 3% der gespeicherten CS_2-Mengen nachweisbar durch die Nieren ausgeschieden werden. Der Höhepunkt der Ausscheidung pflegt nach 3—4stündiger Exposition einzutreten. In methodischer Hinsicht wird die quantitative Bestimmung im Urin nach Büsing des öfteren infolge gelegentlicher Beimischungen verschiedener, durch die Destillation mobilisierter Urinfarbstoffe erschwert.

Bemerkungen zum Problem der biologischen Selektivität der Schwefelkohlenstoff-Aufnahme

Im Laufe der Untersuchungen und deren Interpretation ist es aufgefallen, daß der CS_2-Blutspiegel bei manchen Personen unter anscheinend gleichen oder ähnlichen peristatischen Bedingungen des öfteren auffallend divergierte. Diese Inkongruenz nahm mit dem Grade der Intensivierung der Arbeits- und Milieu-Analyse deutlich ab; immerhin verblieben noch einige Befunde, die einer befriedigenden Klärung

nicht zugänglich waren. Wir erhofften deshalb eine Lösung durch eine Betrachtung dieser Problematik unter dem Aspekt der KRETSCHMERschen Konstitutionslehre. Wie erwähnt, haben wir bei allen CS_2-Arbeitern Konstitutionsuntersuchungen sowohl anthroposkopisch als auch anthropometrisch durchgeführt. Aus dem vorhandenen Kollektiv wurden dann diejenigen ausgesucht, die ein Maximum an Konstitutionsmerkmalen der 3 Grundtypen aufwiesen. So konnten 5 relativ reine Leptosome, 4 Pykniker und 4 Athletiker gefunden werden. Tabelle 7 veranschaulicht uns die CS_2-Blutspiegelwerte dieser relativ reinen Typen am Ende einer Schicht unter vergleichsweise konstanter APK und ähnlicher Arbeitsart, gemessen an der Größe des O_2-Verbrauches.

Tabelle 7

APK in mg CS_2/m^3 Luft	Durchschnittlicher CS_2 in γ/Liter Blut					
	Leptosomer Typ	Zahl der Vp	Pyknischer Typ	Zahl der Vp	Athletischer Typ	Zahl der Vp
30	0,0	4	20	2	80	3
60	40	5	—	—	140	4
80	50	5	150	2	150	4

Athletiker und auch *Pykniker* weisen unter gleichen Milieubedingungen im Gegensatz zu den Leptosomen einen *bedeutend höheren CS_2-Blutspiegel* auf.

Zu gleichen Resultaten einer konstitutionell bedingten Selektivität zum Schwefelkohlenstoff können wir auf experimentellem Wege gelangen (Tabelle 8).

Eine relativ reine leptosome Versuchsperson (Vp.), weiter eine pyknische und eine vorwiegend athletische Vp waren für die Dauer von 2 Std einer Atmosphäre von 190 mg CS_2/m^3 Luft ausgesetzt. Die Blutspiegel wurden vor, unmittelbar nach dem Versuch und nach 2stündigem Aufenthalt in frischer Luft geprüft.

Tabelle 8

	CS_2-Blutspiegel in γ/Liter Blut		
	Leptosome Vp	Pyknische Vp	Athletische Vp
Vor dem Versuch	0,0	0,0	0,0
Sofort nach Verlassen der CS_2-Atmosphäre . . .	90	100	170
2 Std nach Verlassen der CS_2-Atmosphäre . . .	0,0	0,0	0,0

Bedeuten nun diese Beobachtungen, daß der athletische und auch der pyknische Konstitutionstyp durch eine primordiale Affinität zum Schwefelkohlenstoff charakterisiert werden, oder handelt es sich hier lediglich um Erscheinungen sekundärer Art, die sich sozusagen im physiologischen Umfeld des Typus abspielen? Wir neigen zu der letzten Annahme,

abgesehen davon, daß sich eine ganze Reihe gewichtiger Argumente gegen eine so enge Fassung des Typus aufstellen ließe. Die Differenzen in der Absorption des Schwefelkohlenstoffes bei den Leptosomen einerseits und den Athletikern und auch Pyknikern andererseits dürften sich zu einem Teil durch Verhaltensbeobachtungen während der Arbeit erklären lassen. Der Leptosome arbeitet sich im wesentlichen langsamer ein. Die Qualität seines Temperamentes verleiht seiner Arbeitsart ein bestimmtes Gepräge, das man mit der Bezeichnung „sparsam" charakterisieren kann. Diese Verhaltensweise widerspiegelt sich auch im energetisch-kalorischen Verbrauch und im AMV, von dem der CS_2-Spiegel proportional abhängig ist. Der Athletiker ist dagegen in seinem energetischen Aufwand „überschießend".

Unsere Beobachtungen finden eine Stütze in den Untersuchungen von Manfred Kretschmer und Losse, die an einer Reihe von Vp konstitutionstypische Unterschiede der Kreislauf- und Atmungsfunktionen herausgearbeitet haben. In diesen Versuchen haben die Pykniker im Gegensatz zu den Leptosomen nicht nur eine höhere Herzfrequenz und einen höheren mittleren Blutdruck, sondern auch ein größeres Minutenvolumen und eine höhere Herzleistung. Außerdem scheinen die Pykniker mehr Atemluft zu verbrauchen; ihre Grundumsatzwerte übersteigen deutlich die Werte der Leptosomen. Diese Befunde bedeuten eine Abrundung der grundsätzlichen Arbeiten von Gremels, Winkler, Mall u. a. über die Stoffwechselreaktion der Konstitutionstypen, nach denen der Pykniker und auch der Athletiker mit einer vorwiegend ergotropen Tonuslage gegenüber einer mehr trophotropen bei den Leptosomen charakterisiert werden kann.

Dabei handelt es sich selbstverständlich nicht um einen groben, jeden Augenblick einer Meßbarkeit zugänglichen Unterschied, sondern um charakteristisches Grundverhalten des Leistungsgefüges einzelner Konstitutionstypen, das erst durch Summation in einer Zeiteinheit, z. B. im Verlaufe einer Schicht, zu deutlich meßbaren quantitativen Unterschieden in der Ökonomie der Arbeit führt. Wenn wir bedenken, daß die Höhe des CS_2-Blutspiegels unter anderem direkt von der Konzentration des Schwefelkohlenstoffes in der Alveolarluft abhängig ist und daß mit großer Wahrscheinlichkeit eine ähnliche Proportionalität auch zwischen der Blutkonzentration und dem Gewebe besteht, so erhält damit die Beobachtung von der Heydts über eine erhöhte Disposition der Athletiker zur chronischen CS_2-Intoxikation eine stichhaltige physiologische Erklärung.

Für das tiefere Verständnis der Art des Retentionsvorganges im Gewebe können die Ergebnisse der Blutuntersuchung, der Ausatemluft und des Urins lediglich indirekte Anhaltspunkte liefern. Dagegen wissen wir mit Sicherheit, daß die Menge des im Blut aufgenommenen Schwefelkohlenstoffes innerhalb einer konstitutionsbedingten Schwankungsbreite sowohl von der Höhe der APK als auch von der Dauer der Exposition abhängig ist. Der Eliminationslängsschnitt bestätigt ferner

die Vorstellung, daß zwischen Blut und Gewebe grundsätzlich dieselben quantitativen Beziehungen bestehen, deren Ablauf jedoch in zeitlicher Hinsicht individuell verzögert sein kann. Wir neigen zu der Ansicht, daß die beobachtbare Sättigungstendenz nach einer etwa 4stündigen Begasung nicht ausschließlich auf physikalischen Gesetzmäßigkeiten beruht, sondern darüber hinaus eine Folgeerscheinung spezifisch biologischer Vorgänge darstellt. Zu gleicher Zeit werden nämlich die physiologischen Ausscheidungsmechanismen optimal wirksam, die in erhöhter Elimination in Ausatemluft, Urin und Stuhl meßbar in Erscheinung treten. Das gleiche dürfte auch für die perspiratio sensibilis und insensibilis gelten. Der vergrößerte CS_2-Abfluß manifestiert sich in einer relativen Pegelsenkung im Blut, die für die Abflachung der Mittelwertkurve nach 4stündiger Exposition in Abb. 3 mitverantwortlich ist. Der weitaus größere Teil des retinierten Gases benötigt zu seiner Ausscheidung jedoch wesentlich länger. Die Dauer ist im allgemeinen von der Menge des aufgenommenen Schwefelkohlenstoffes abhängig. Wir konnten aufzeigen, daß der Eliminationsverlauf Rückschlüsse auf die quantitativen Verhältnisse des Schwefelkohlenstoffes im Gewebe erlaubt. Die Frage nach der Elektivität verschiedener Organe zum Schwefelkohlenstoff, die BÜSING experimentell anging, bleibt beim Menschen unter dem Aspekt der Blutspiegelbestimmung ungelöst.

Untersuchungen zur Pathophysiologie des Schwefelkohlenstoffes beim Menschen

Untersuchungsgang

Wir wissen aus Erfahrung, daß eine intermittierend-protrahierte Exposition in einem Milieu von 10—100 mg CS_2/m^3 Luft dem ärztlichen Beobachter so gut wie keine gröbere Symptomatik anbietet. Die Ergebnisse der gebräuchlichen klinischen Untersuchungsmethoden haben eine relativ breite Streuung der Norm; das Ausmaß beginnender Funktionsstörungen im Organismus reicht in der Regel nicht aus, um im pathologischen Bereich solcher Methoden transparent zu werden. Sie finden ihren Niederschlag lediglich in einer Tendenzverlagerung der Normwerte, wodurch die diagnostischen Rückschlüsse im individuellen Falle unsicher bleiben müssen.

In Anbetracht dieser Feststellung haben wir uns zu einer korrelationsstatistischen Methodik entschlossen, indem zahlreiche Befunde des CS_2-Kollektivs, das im ganzen 134 Personen umfaßt, mit gleichrangigen Befunden einer unausgelesenen Kontrollgruppe verglichen wurden, die in einem CS_2-freien Milieu arbeitet, und in bezug auf Alter, Arbeitsdauer und Arbeitsschwere — gemessen am kalorisch-energetischen Umsatz — gleichwertig war. Die Ergebnisse folgender Untersuchungsverfahren,

deren Auswahl teils empirisch, teils arbeitshypothetisch bedingt war, wurden miteinander verglichen:

1. Anamnestische Daten, wobei zwischen spontanen Angaben und gezielter Anamnese unterschieden wurde.

2. Konstitutionelle Untersuchung nach den Weisungen KRETSCHMERs, und zwar anthroposkopisch, dann mit Anthropometer, Bandmaß und Zirkel.

3. Allgemeine ärztliche Untersuchung.

4. Großer neurologischer Status mit besonderer Berücksichtigung des motorischen Systems, der Sensibilität, der Trophik und der Vasomotilität.

5. Faradische und galvanische Untersuchung der Muskulatur und der Nervenpunkte, die im ERBschen Schema angegeben sind. Zur Beurteilung galvanischer Schwellenwerte für neurologische Muskelerregbarkeit benutzten wir die Tabelle nach STINZING.

6. Chronaximetrie nach BOURGIGNON. Die chronaximetrischen Werte wurden lediglich am M. delt., M. ext. digit. communis, M. flexor digit. subl., M. flexor carpi radialis, M. pectoralis major, M. quadriceps femoris, M. flexor hallucis longus und M. ext. hallucis longus bestimmt.

Von Nerven wurde der N. radialis, N. medianus und N. tibialis chronaximetrisch untersucht.

7. Ophthalmoskopische Untersuchung ohne Erweiterung der Pupille.

8. Prüfung der Sehleistungen aller Qualitäten (beidäugiges Sehen in die Ferne und in die Nähe mit gleichzeitiger Bestimmung der vertikalen und lateralen Augenachsen, Tiefensehen und Farbsehen) mit Hilfe des Ortho Raters.

9. Skiaskopische Untersuchung der Brustkorborgane mit Bestimmung der Vitalkapazität.

10. Elektrokardiographische Untersuchung (Extremitätenableitungen, unipolare Extremitäten- und unipolare Brustwandableitungen nach WILSON V_1—V_6).

11. Ermittlung der Anspannungszeit und Austreibungszeit des Herzens nach BLUMBERGER. Methodisch sind wir nach den Weisungen von MEINERS so vorgegangen, daß wir simultan Extremitätenableitungen, den Herzschall im Bereich Tief und Mittel und den Carotispuls registrierten. Durch diese synchrone Registrierung sind mit ausreichender Genauigkeit folgende Zeiten faßbar: a) Mechanische Systolendauer (Beginn der Q-Zacke bis zum Beginn des 2. Herztones). b) Austreibungszeit (gemessen vom Beginn des systolischen Anstieges der Carotispulskurve bis zur Incissur); c) Anspannungszeit (Systolendauer minus Austreibungszeit); d) Diastole.

12. Sphygmographische Kreislaufanalyse nach BROEMSER-RANKE.

13. Bestimmung des CS_2-Spiegels im Blut, in der Ausatemluft und im Urin nach BÜSING.

14. Quantitative Bestimmung der Eiweißfraktionen im Serum mit Hilfe der Papierelektrophorese nach GRASSMANN und HANNIG.

15. Komplettes Blutbild.

16. Urinanalyse.

Ergebnisse.

Die subjektiven Beschwerden der CS_2-Arbeiter übertreffen eindeutig die Angaben der Personen, die in einem CS_2-freien Milieu arbeiten. Die mit Recht sich aufdrängende skeptisch-kritische Stellungnahme zum Aussagewert solcher Äußerungen erfährt eine Milderung, wenn wir den Komplex der Mißempfindungen unter genetischem Aspekt betrachten. Tabelle 9 demonstriert die prozentuelle Verteilung einer Reihe von typischen subjektiven Empfindungen in verschiedenen APK und im CS_2-freien Milieu.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Wiedergabe von Nuancierungen der geäußerten Beschwerden verzichtet. Die stichwortartigen Bezeichnungen der subjektiven Erlebnisse sind lediglich als gruppencharakteristischer Hinweis zu verstehen.

Die lineare Abhängigkeit der subjektiven Angaben von der Höhe der APK bestätigt den spezifischen Ursprung dieser Beschwerden, die sowohl das Gesundheitsgefühl im Ganzen als auch die Leistungsbereitschaft beeinträchtigen.

Die Gruppenkorrelation der Zeitwerte der Herzdynamik nach BLUMBERGER brachte ein äußerst interessantes Ergebnis.

In beiden Kollektiven handelte es sich um praktisch herzgesunde Personen, bei denen weder anamnestisch noch skiaskopisch und elektro-

Tabelle 9

	Prozentuelle Verteilung subjektiver Beschwerden in APK			
	bis 100 mg CS_2/m^3	bis 60 mg CS_2/m^3	bis 20 mg CS_2/m^3	CS_2-freier Arbeitsplatz
Kopfschmerzen, Kopfdruck usw.	55,5	40	5	2
Erhebliche Müdigkeit, rasche Ermüdbarkeit, Schlaffheitsgefühl	37	30	10	4,5
Anhaltende Verdauungsbeschwerden (Magendruck, Brechreiz usw.)	40	25	5	2
Parästhesien, Einschlafen der Hände und Füße . .	11	10	6	1,8
Stimmungswechsel, Reizbarkeit Schlafstörungen usw.	40	10	1,7	∅
Störungen der Libido und Potenz	18,5	30	3,4	1,5

kardiographisch ein krankhafter Befund erhoben werden konnte. Darüber hinaus kann eine symptomfreie Belastbarkeit durch ein Arbeitspensum von durchschnittlich 3850 kcal je Arbeitstag als überzeugender Test gesehen werden.

Bereits bei der Betrachtung der Übersicht der einzelnen Werte der Anspannungszeit, die wir in protokollarischer Form bringen (Tabelle 10),

Tabelle 10

Frequenz p/min	Werte der Anspannungszeit in σ der im CS_2-freien Milieu Beschäftigten						Werte der Anspannungszeit in σ der im CS_2-Milieu Beschäftigten					
51—55	104	68	63	57			106	98	97			
56—60	101	94	88	79	67		134	121	108	96	92	83
	98	93	87	75	58		127	115	108	95	88	80
	98	93	79	68			123	111	99	94	83	
61—65	109	94	89	88	83	76	131	106	98	88		
	102	92	89	88	83	74	130	103	97	87		
	101	91	89	86	83	70	115	103	97	86		
	99	90	87	84	83	62	110	99	92	74		
	99	90	87	83	78	55	107	99	92	74		
					78							
66—70	101	94	87	85	81	72	124	101	91	84		
	101	94	86	85	80	71	112	98	88	84		
	99	93	86	85	78	69	111	97	85	75		
	97	90	85	83	78	60	111	93	85	72		
	95	88	85	83	74	59	104	91	84	71		
						54						
71—75	104	95	87	81	74	66	128	94	76			
	103	95	87	81	73	62	108	90	76			
	101	94	87	80	71	62	105	89	75			
	100	93	86	78	70	60	105	86	74			
	99	93	85	77	70	59	105	86	68			
	97	91	83	77	69	58	100	85	44			
	97	91	82	76	66	57	97	77				
	96	90	81	76	66	54	97	77				
76—80	96	83	76	71	64	62	124	112	98	84	73	
	92	82	75	70	63	58	120	110	93	81	67	
	92	79	74	69	63	57	116	108	92	79	65	
	90	79	72	68	63	57	116	106	90	79	64	
	87	77	72	66	63	49	115	104	86	78	63	
	86	76	71	65	62		113	103	84	74	63	
81—85	97	79	75	66	52		111	90				
	93	79	72	63			110	81				
	85	78	71	60			104	81				
	80	77	69	58			97	79				
	80	77	69	57			93	71				
86—90	98	87	82	76	68	62	122	96	91	81	67	
	88	85	81	76	67	58	114	93	86	76	58	
	87	85	82	75	65	55	98	91	83	74		
91—95	86	83	66	60	60	55	103	74				
	85											

Tabelle 11

	Frequenz						
	56—60	61—65	66—70	71—75	76—80	81—85	86—90
Mittelwert der Anspannungszeit des CS_2-Kollektivs	103	100	93	88	92	92	89
Mittelwert der Anspannungszeit des CS_2-freien Kollektivs	87	86	82	81	73	73	75
Mittlere Streuung der Anspannungszeit des CS_2-Kollektivs	89—113	91—107	85—101	82—94	80—102	81—102	78—99
Mittlere Streuung der Anspannungszeit des CS_2-freien Kollektivs	77—97	83—89	76—88	76—86	68—77	66—78	68—82
Zahl des Fälle des CS_2-Kollektivs	17	20	20	22	30	10	14
Zahl der Fälle des CS_2-freien Kollektivs	14	30	31	48	35	21	18

fällt es auf, daß in der CS_2-Gruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine außerordentliche Häufung von Fällen mit mehr oder weniger stark verlängerter Anspannungszeit zum Vorschein kommt. Diese Unterschiede finden ferner einen deutlichen Niederschlag in einem Vergleich der Mittelwerte und der mittleren Streuung der Anspannungszeit beider Kollektive bezogen sowohl auf die Frequenzen (Tabelle 11) als auch auf die Altersgruppe (Tabelle 12).

Die Zeitwerte der Anspannungszeit beim CS_2-freien Kollektiv sind in allen Altersklassen bis auf geringfügige Abweichungen von $+ 2\,\sigma$ gleich groß. Auf der Folie dieser nahezu absoluten Unabhängigkeit der Anspannungszeit treten die verlängerten Werte bei CS_2-Arbeitern um so auffallender hervor; in den Altersgruppen von 20—30 Jahren, 41—50 und 51—60 Jahren sind diese Unterschiede signifikant.

Tabelle 12

	Altersgruppe in Jahren			
	20—30	31—40	41—50	51—60
Mittelwerte der Anspannungszeit des CS_2-Kollektivs	87	95	94	101
Mittelwerte der Anspannungszeit des CS_2-freien Kollektivs	77	81	81	80
Mittlere Streuung der Anspannungszeit des CS_2-Kollektivs	86—90	82—102	86—100	91—114
Mittlere Streuung der Anspannungszeit des CS_2-freien Kollektivs	72—82	76—87	76—85	75—86
Zahl der Fälle des CS_2-Kollektivs	36	25	53	16
Zahl der Fälle des CS_2-freien Kollektivs	39	29	61	39

Wir wissen, daß die Anspannungszeit von der Frequenz, der Systolendauer, dem peripherischen Gesamtwiderstand und vom Schlagvolumen (insofern dessen Größe sich mit der Größe der Herzfüllung ändert) abhängig sein kann. In den graphischen Darstellungen Abb. 4—7 wurden die Mittelwerte der verlängerten absoluten Anspannungszeit mit diesen Faktoren verglichen. Der horizontale Verlauf der Kurven in Abb. 4 und 5 beweist, daß zwischen der Dauer der Anspannungszeit und dem peripherischen Gesamtwiderstand einerseits und dem Schlagvolumen andererseits im vorliegenden Untersuchungsmaterial mit Sicherheit keine Beziehung besteht. Das gleiche gilt für die Korrelation mit der Frequenz

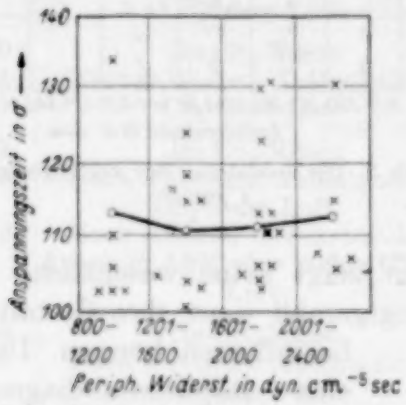


Abb. 4. Die Beziehung der verlängerten *A* zum *W*

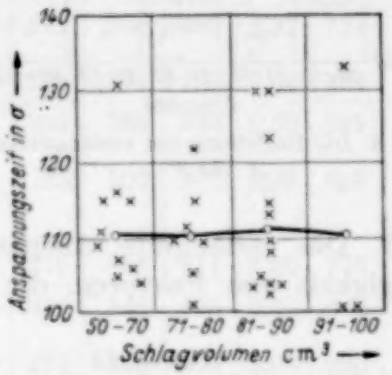


Abb. 5. Die Beziehung der verlängerten *A* zum *Vs*

(Abb. 6), für die auch von BLUMBERGER im allgemeinen eine Abhängigkeit abgelehnt wird; der geringgradige Anstieg der Mittelwertkurve im Bereich zwischen 50—60 Schlägen je Minute dürfte als Folge vagaler Präponderanz anzusehen sein. Der Einfluß dieses Schonganges des Herzens, der bei sport- und arbeitstrainierten Personen häufig gefunden wird, macht sich auch in der Gegenüberstellung der verlängerten *A*-Werte zur Systolendauer bemerkbar (Abb. 7), und zwar in Bereichen, die über 401 σ liegen. Unterhalb dieser Werte sehen wir wieder einen basisparallelen Verlauf der Mittelwertlinie der Anspannungszeit.

Nach den bisherigen Ergebnissen ergibt sich *zusammenfassend* folgendes:

1. Bei herzgesunden Personen, die in normalen atmosphärischen Bedingungen arbeiten, bewegt sich die mittlere Streuung der Anspannungszeit in Werten von 72—87 σ. BLUMBERGER gibt als oberste Grenze einer normalen Anspannungszeit die absoluten Werte von 100 σ an. Weiter konnte aufgezeigt werden, daß die Anspannungszeit sowohl vom Alter als auch, bis auf geringe Ausnahmen, von der Frequenz unabhängig ist.

2. Bereits bei der kasuistischen Betrachtung fällt es auf, daß in Reihen der klinisch herzgesunden CS_2-Arbeiter im Gegensatz zur Kontrollgruppe

eine große Anzahl von Personen mit erheblich verlängerter Anspannungszeit zu finden ist.

Der quantitative Anteil der verlängerten Anspannungszeit kann für 3 Altersgruppen statistisch gesichert werden.

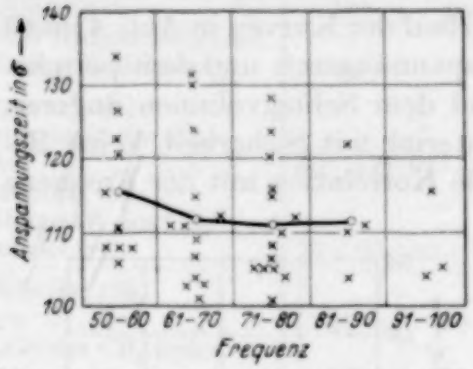


Abb. 6. Die Beziehung der verlängerten *A* zur *F*

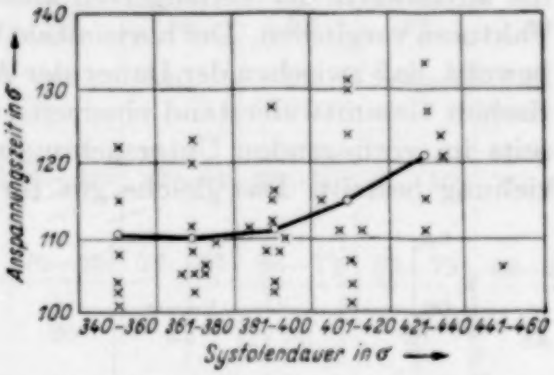


Abb. 7. Die Beziehung der verlängerten *A* zur *S*

3. Die verlängerte Anspannungszeit zeigt keine wesentliche Abhängigkeit von Faktoren, die erfahrungsgemäß sonst ihre Gestaltung beeinflussen können. Durch eine differential-diagnostische Ausklammerung aus der Vielzahl möglicher physiologischer und pathophysiologischer Zusammenhänge erhält die Verlängerung der Anspannungszeit bei diesen Personen eine autochthone Bedeutung, die zwangsläufig auf die Möglichkeit einer CS_2-Genese hinweist.

Tabelle 13

APK in mg CS_2/m^3 Luft	Zahl der untersuchten Personen	Mittelwert der Anspannungszeit	Schwankungsbreite der Anspannungszeit
bis 20 mg	27	86	78—95
bis 80 mg	59	93	88—98
über 80 mg	14	97	82—111

Tabelle 14

Blutwerte in γ CS_2/Liter Blut	Mittelwert der Anspannungszeit	Absolute Schwankungsbreite der Anspannungszeit
0	93	87—98
über 100 γ/Liter Blut	95	86—103

Die Vermutung einer toxischen Ursache erfährt eine beweiskräftige Stütze durch eine positive Korrelation der Mittelwerte und der mittleren Streuung der Anspannungszeit aller CS_2-Arbeiter mit den jeweiligen durchschnittlichen Arbeitsplatzkonzentrationen (Tabelle 13), weiter durch eine Abhängigkeit der Anspannungszeit von dem aktuellen Blutspiegel (Tabelle 14), und schließlich durch die Feststellung einer Verkürzung der absoluten Anspannungszeit nach 3wöchentlichem Aufenthalt in einem CS_2-freien Milieu (Tabelle 15).

Tabelle 15

Kreislaufbuch Nr.		A	S	A+S	D	Q	T	F
370	Im CS_2-Milieu	115	276	391	443	2,39	834	78
477	Nach 3 Wochen Aufenthalt in CS_2-freier Luft	101	281	382	391	2,78	773	78
490	Nach erneuter 4wöchentlicher Arbeit in CS_2-Milieu	115	295	410	583	2,57	983	61
412	Im CS_2-Milieu	114	275	389	299	2,44	669	87
493	Nach 3 Wochen Aufenthalt in CS_2-freier Luft	90	261	351	205	2,86	556	108
360	Im CS_2-Milieu	116	272	388	389	2,32	777	76
494	Nach 3 Wochen Aufenthalt in CS_2-freier Luft	108	266	374	490	2,44	864	69
337	Im CS_2-Milieu	110	253	363	354	2,52	717	84
486	Nach 3 Wochen Aufenthalt in CS_2-freier Luft	76	226	302	301	2,98	603	90
512	Nach erneuter 8wöchentlicher Arbeit in APK über 20 mg CS_2/m^3 Luft	94	270	364	411	2,90	775	78
380	Im CS_2-Milieu	98	250	348	330	2,56	689	89
476	Nach 3 Wochen Aufenthalt in CS_2-freier Luft	88	272	360	560	3,08	920	65
492	Nach erneuter 4wöchentlicher Arbeit in APK unter 20 mg CS_2/m^3 Luft	83	264	346	466	3,21	813	74
528	Intermittierend in APK bis 30 mg CS_2/m^3 Luft und in CS_2-freiem Milieu	83	279	362	379	3,40	741	81
534	Nach 3wöchentlichem Aufenthalt in CS_2-freier Luft	74	277	351	457	3,73	806	75
541	Im CS_2-Milieu	94	301	395	570	3,21	955	64
544	Nach 3wöchentlichem Aufenthalt in CS_2-freier Luft	82	318	400	619	3,90	1010	59

Beim Vergleich der Werte der physikalischen Kreislaufanalyse nach Broemser-Ranke konnte keine nennenswerte Differenz zwischen beiden Kollektiven festgestellt werden. Lediglich der elastische Widerstand (Tabelle 16) und der mittlere Blutdruck (Tabelle 17) lassen ein geringes Vorherrschen in einigen Altersgruppen der CS_2-Exponierten erkennen.

Die Erwähnung der vorhandenen Tendenz zur Erhöhung des Mittelwertes und der mittleren Streuung von E' und Pm bei Arbeitern, die unter relativ niedrigem CS_2-Einfluß stehen, geschieht einesteils in Hinblick auf die Hopkinsche Theorie von der Affinität des CS_2 zum Gefäßsystem, anderenteils in Berücksichtigung der Arbeiten von Vigliani über die Beziehung des Schwefelkohlenstoffes zu encephalopathischen Erkrankungen auf dem Boden toxischer Atheromatosen.

Tabelle 16

	Altersgruppen			
	21—30	31—40	41—50	51—60
Mittelwert des elastischen Widerstandes des CS_2-Kollektivs in dyn/cm^{-5}	1444	1450	1253	1150
Mittelwert des elastischen Widerstandes des CS_2-freien Kollektivs in dyn/cm^{-5}	1250	1287	1253	1297
Mittlere Streuung des elastischen Widerstandes des CS_2-Kollektivs in dyn/cm^{-5}	1300—1588	1305—1621	1139—1367	948—1412
Mittlere Streuung des elastischen Widerstandes des CS_2-freien Kollektivs in dyn/cm^{-5}	1094—1406	1095—1479	1162—1344	1177—1317
Zahl der Fälle des CS_2-Kollektivs . . .	17	16	33	11
Zahl der Fälle des CS_2-freien Kollektivs . .	28	19	33	17

Die Sehfunktion aller Qualitäten war bei beiden Kollektiven bis auf die Tiefensehschärfe in der Nähe im wesentlichen gleichwertig ausgeprägt. In Abb. 8 wird die Güte der durchschnittlichen Differenz des stereoskopischen Sehens in der Nähe bei gleichzeitiger Darstellung der

Tabelle 17

	Altersgruppen			
	21—30	31—40	41—50	51—60
Mittelwert von Pm des CS_2-Kollektivs in mm Hg	100	99	106	104
Mittelwert von Pm des CS_2-freien Kollektivs in mm Hg	95	99	102	103
Mittlere Streuung von Pm des CS_2-Kollektivs in mm Hg	94—106	93—105	102—110	94—114
Mittlere Streuung von Pm des CS_2-freien Kollektivs in mm Hg	92—99	93—105	95—108	96—108
Zahl der Fälle des CS_2-Kollektivs . . .	17	16	33	11
Zahl der Fälle des CS_2-freien Kollektivs	28	19	33	17

prozentuellen Mittelwerte des Nahsehens in einzelnen Altersklassen beider Gruppen aufgezeigt.

Die Stereoskopie ist grundsätzlich eine Funktion des Doppelauges, die in gewissen Grenzen von der Sehschärfe abhängig ist (Heine, Lorenz, van Bleuningen). Eine zuverlässige Parallele zwischen der Sehschärfe und der Genauigkeit des binocularen Tiefensehens besteht jedoch nicht (Frey). Die vergleichsweise leicht abgeschwächte durchschnittliche Funktionstüchtigkeit des Nahsehens bei CS_2-Arbeitern kann außerdem den ausgeprägten Störungsgrad des Tiefensehens bei dieser Gruppe nicht befriedigend klären, abgesehen davon, daß für das Zustandekommen

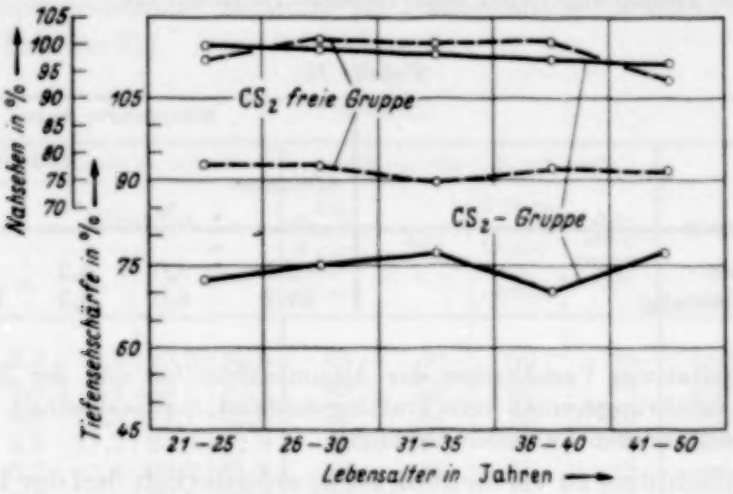


Abb. 8

eines plastischen Eindruckes eine gleich große Bildschärfe keineswegs erforderlich ist (v. Tschermak). Fälle von nennenswerter Heterophorie konnten ebenfalls nicht festgestellt werden. Best und Jünger fanden übrigens durch Reihenuntersuchungen, daß binoculares Tiefensehen und Heterophorien weitgehend voneinander unabhängig sind (Frey). Trotz einer ausreichenden Bereinigung unserer Befunde von zufälligen Faktoren, die an der Funktion des Tiefensehens mitbeteiligt sind, konnten wir uns nicht entschließen, den Schwefelkohlenstoff für die gestörte Stereoskopie allein verantwortlich zu machen. Unserer Erfahrung nach zeigen nämlich die Ergebnisse der Tiefensehprüfungen am Ortho Rater eine Abhängigkeit vom Intelligenzquotienten, der in der Kontrollgruppe höher liegen dürfte.

Bevor wir die elektrophoretischen Befunde nach Grassmann und Hannig mitteilen, bedarf es einiger grundsätzlicher Vorbemerkungen. Die Bluteiweiße können nicht als isolierter Bestandteil des Blutes betrachtet werden, sondern nur im Rahmen des Gesamtkörpereiweißes und des Eiweißstoffwechsels. Unter vielen anderen physiologischen Ver-

änderungen wie Alter, Klimaeinfluß usw. ist es besonders die körperliche Arbeit, die reversible Veränderungen der Blutproteine hervorruft.

EWIG und WIENER beobachteten, daß nach Belastung eine Verminderung des Eiweißbestandes eintritt. HARTWIG, L. R. MÜLLER u. a. sahen nach Anstrengungen einen Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit. HEINEN, CZAJA, LOOSEN und ZERLETT konnten durch Vergleichsuntersuchungen feststellen, daß es in über 90% aller Fälle nach einer einmaligen dosierten Arbeit zu einer relativen Verminderung der Albumine und einer entsprechenden Vermehrung der Globuline kommt.

Die Befunde von HEINEN und Mitarbeitern können wir in vollem Umfange bestätigen. Der durchschnittliche Unterschied der Proteinfraktionen bei einer großen Versuchsgruppe vor der Arbeit und nach körperlicher Belastung wird aus Tabelle 18 deutlich.

Tabelle 18

	Mittelwerte in rel. %				
	Albumine	Globuline			
		α_1	α_2	β	γ
Vor der Arbeit	62,1	5,0	6,2	8,5	18,2
Nach der Belastung	54,2	6,0	9,3	10,6	21,9

Die quantitativen Verhältnisse der Albuminabnahme und der Zunahme der Globuline ist erfahrungsgemäß vom Trainingszustand, der Gesundheit, der Schwere der Arbeit und anderen Faktoren abhängig.

Um Fehlschlüsse zu vermeiden, ist es erforderlich, bei der Beurteilung elektrophoretischer Befunde während oder nach körperlicher Arbeit stets auf diesen einseitigen inversen Regulationsmechanismus und seinen Ausprägungsgrad Rücksicht zu nehmen.

Der Vergleich der Mittelwerte der Proteinfraktionen bei CS_2-Arbeitern mit den Befunden des Kontrollkollektivs, die in gleichen Stadien während der Arbeit oder nach Beendigung der Schicht erhoben wurden, zeigt bei CS_2-Arbeitern, wie aus Tabelle 19 hervorgeht, einen relativ niedrigeren Albumingehalt bei deutlicher Zunahme der α_2- und besonders der β-Globuline.

Tabelle 19

	Mittelwerte in rel. %				
	Albumine	Globuline			
		α_1	α_2	β	γ
Werte nach Arbeit in CS_2-freiem Milieu	54,2	6,0	9,3	10,0	21,9
Werte nach Arbeit in CS_2-Milieu . . .	47,5	6,3	11,1	14,6	23,5

Die Präponderanz der β-Globuline im CS_2-Milieu nimmt proportional mit dem Ansteigen der APK zu, wie Tabelle 20 zeigt.

Tabelle 20

	Mittelwerte in rel. %				
	Albumine	Globuline			
		α_1	α_2	β	γ
APK bis 20 mg CS_2/m^3 Luft	48,0	4,8	10,4	13,9	22,9
APK von 21—40 mg CS_2/m^3 Luft . . .	45,8	6,6	11,9	15,6	20,1
APK von 41—80 mg CS_2/m^3 Luft . . .	46,7	5,7	11,9	15,7	20,0
APK von mehr als 80 mg CS_2/m^3 Luft .	47,6	5,4	9,9	17,6	19,5

Ein ähnlicher Zusammenhang bietet sich bei isolierter Betrachtung der elektrophoretischen Befunde in Fällen mit β-Globulinwerten über 20 rel. % (Tabelle 21).

Tabelle 21

Prot. Nr.	Einzelne Werte in rel. %					APK in mg CS_2/m^3 Luft				Konstitutionstyp
	Albumine	Globuline				Am Tag der Untersuchung	Am Vortag	2 Tage vor der Untersuchung	Anspannungszeit	
		α_1	α_2	β	γ					
45	43,6	3,5	9,3	20,3	23,3	50	50	50	89	lept.-athl.
41	50,6	5,3	4,4	22,9	16,8	60	72	72	84	lept.-athl.
2	36,0	5,6	12,3	24,1	22,0	55	55	55	110	athl.-dyspl.
15	38,3	4,2	11,2	24,5	21,8	37	37	37	107	athletisch
27	40,0	5,7	7,4	25,7	21,2	55	55	55	123	athl.-dyspl.
35	37,4	3,7	8,4	29,9	20,6	120	10	10	105	pykn.-lept.
4	35,6	4,6	5,2	31,9	22,7	130	130	40	121	pykn.-lept.

Beachtenswert ist in erster Linie der große quantitative Unterschied der β-Globuline in APK über 100 mg CS_2/m^3 Luft im Gegensatz zu den Befunden in bedeutend niedrigeren Werten. Sowohl diese Tatsache als auch die proportionelle Abhängigkeit der β-Globuline von der APK spricht mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß der kausale Faktor für dieses Verhalten in der Menge des inhalierten Schwefelkohlenstoffes zu suchen ist.

Im Blickfeld der übrigen, eingangs erwähnten klinisch-diagnostischen Verfahren konnte zwischen beiden Kollektiven kein Unterschied festgestellt werden. Der Grad und die Art des spezifischen Geschehens in einer Atmosphäre bis 100 mg CS_2/m^3 Luft ist zu geringfügig, um auf der Folie dieser Verfahren in Erscheinung zu treten. Dies gilt besonders für eine neurologische Untersuchung einschließlich elektrischer Prüfung und Chronaximetrie, weiter für elektrokardiographische Befunde, Blutbilduntersuchungen und schließlich für die Ophthalmoskopie, von der wir uns anfangs mehr versprochen haben.

Diskussion der Ergebnisse

Nachdem für einige auffallende Befunde bei dem CS_2-Kollektiv mit hoher Wahrscheinlichkeit eine spezifische Genese angenommen werden kann, ist es erforderlich, unsere Aufmerksamkeit dem pathophysiologischen Mechanismus zuzuwenden.

In Beatmungsversuchen an Mäusen mit relativ hohen Dosen markierten Schwefelkohlenstoffes, die BÜSING und SONNENSCHEIN durchführten, konnte festgestellt werden, daß der CS_2-Gehalt zunächst in den Nieren und in der Leber stark ansteigt, nach Beendigung der Expositionszeit jedoch rasch wieder ausgeschieden wird. Im Gegensatz dazu nehmen das Hirn und das Herz den Schwefelkohlenstoff langsam und in geringen Mengen auf; die Abgabe des gespeicherten Schwefelkohlenstoffes erfolgt zögernd und erstreckt sich über mehrere Tage und Wochen. Die Verankerung des CS_2 im Herzmuskel schien nicht so fest wie im Hirn zu sein, die Ausscheidung war jedoch im Vergleich zu der der Leber und der Nieren deutlich verlangsamt. Gleichzeitig konnte festgestellt werden, daß sich die in einer Zeiteinheit aufgenommenen Schwefelkohlenstoffmengen proportional zu der CS_2-Konzentration der Atemluft verhalten.

Diese entscheidenden experimentellen Erkenntnisse sind in der Lage, unsere Befunde pathogenetisch zu untermauern. Das elektive Bindungsvermögen des CS_2 an das zentrale Nervensystem einschließlich der peripheren, motorischen und sensiblen Nerven und des gesamten vegetativen Apparates widerspiegelt sich in einer ganzen Reihe von subjektiven Mißempfindungen, deren quantitativer Anteil proportional zur APK des Schwefelkohlenstoffes vor sich geht. Die gleichen Vorgänge dürften für die Minderleistung des stereoskopischen Sehens als mitverantwortlich angesehen werden, falls wir geneigt sind, diese Befunde als spezifisch zu bezeichnen. Die Interpretation stößt allerdings auf große Schwierigkeiten. Wenn man unterstellt, daß die Differenz der stereoskopischen Leistungen spezifisch ist, könnte man grundsätzlich annehmen, daß die Funktionstüchtigkeit der üblicherweise zusammengeschalteten Receptorenpaare bzw. Receptorengruppen durch CS_2-Ablagerung beeinträchtigt wird. Es können sich außerdem — analog den Abbildungsverhältnissen im Auge durch Vorsetzen eines Brillenglases — neue Koordinationen bilden, deren Präzision hinter dem ursprünglichen Leistungsgrad zurückzubleiben pflegt.

Die Speicherung des Schwefelkohlenstoffes im Herzmuskel findet ihren Ausdruck in der Verlängerung der Anspannungszeit. Die isolierte Störung der zeitlichen Abläufe der Herzdynamik berechtigt zwar grundsätzlich zur Annahme eines Verdachtes auf eine Minderung der Leistungsfähigkeit des Herzens, die Diagnose einer Herzinsuffizienz ist dagegen

allein aus diesen Befunden noch nicht erlaubt. Eine Kontraktilitätsstörung des Herzens kann nämlich mit und ohne Insuffizienz des Herzmuskels einhergehen, wobei allerdings zwischen beiden Zuständen fließende Übergänge bestehen (Schwab, Buhr). Im Hinblick auf die spontane Verkürzung der vorher verlängerten Anspannungszeit bei CS_2-exponierten Personen nach 3wöchentlichem Aufenthalt in einem CS_2-freien Milieu und im Hinblick auf die lineare Abhängigkeit der Zeitwerte der Anspannungszeit von der APK kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die gestörte Kontraktionsfähigkeit der Herzmuskelfasern primär durch eine reversible physikalische Verankerung des gewebsfremden Schwefelkohlenstoffes bedingt ist. Aus diesem Grunde dürfte es auch in vergleichsweise hohen CS_2-Konzentrationen weder im kleinen noch im großen Kreislauf zu Stauungserscheinungen kommen. Eine gleichzeitige Rechts- und Linksinsuffizienz, die in ihrem Schweregrad gegenseitig ausgewogen ist, kann klinisch stumm bleiben.

Die elektrophoretischen Befunde bewegen sich bei CS_2-exponierten Personen an der Grenze zwischen Eu- und Dysproteinämie. Wenn wir für den linearen Anstieg der β-Globuline mit der Höhe der durchschnittlichen APK den Schwefelkohlenstoff als ursächlichen Faktor anerkennen, so ergibt sich die Frage nach der Genese dieses Geschehens. Durch orientierende Untersuchungen nach der Methodik von Swahn konnte festgestellt werden, daß an der relativen Vermehrung der β-Globuline unter CS_2-Einwirkung ebenfalls Lipoidproteine beteiligt sind. Unsere Vermutung einer toxischen Genese dieses Geschehens wurde durch Arbeiten von Vigliani und Pernis bekräftigt. Diese Autoren konnten aufzeigen, daß Schwefelkohlenstoff störend in den Haushalt der Lipoidproteine eingreift, und zwar in dem Sinne, daß sich die großmolekularen und weniger hydrophilen Lipoidproteine durch Anwesenheit von CS_2 gegen den „Clearing-Factor" refraktär verhalten. Die Aufgabe des „Clearing-Factors" besteht nämlich in der Umwandlung der β-Lipoidproteine in kleinere hydrophile Teilchen. Als Folge dieser Stoffwechselhemmung ergibt sich, daß die makromolekularen Lipoidproteine im strömenden Plasma länger und in größeren Mengen als sonst verbleiben. Im elektrischen Feld charakterisieren sich diese Lipoidproteine durch eine verlangsamte bis stark verzögerte Beweglichkeit und verursachen somit einen relativen Anstieg der β-Globulinfraktion. Vigliani und Mitarbeiter kommen zu der Ansicht, daß die makromolekularen Lipoidproteine die Arterienwand infiltrieren und den Boden für spätere encephalopathische Prozesse vorzubereiten pflegen. Feste Beziehungen zwischen Hyperproteinämie und Gefäßsystem, besonders bei der Hypertonie Jugendlicher, weiter bei Erkrankungen der Coronargefäße und beim Infarkt sind durch zahlreiche Arbeiten bewiesen (Donzelot, Mende, Schettler u. a.).

In bezug auf unsere Ergebnisse der physikalischen Kreislaufanalyse (Tabelle 16 und 17) dürfte es durchaus denkbar sein, die leichte Erhöhung des elastischen Widerstandes in den Altersgruppen von 21 bis 40 Jahren und die Tendenz zur Steigerung des mittleren Blutdruckes bei CS_2-exponierten Personen als Ausdruck eines sich anbahnenden Vorganges im Sinne der Hypothese von VIGLIANI aufzufassen.

Abschließend einige Bemerkungen über die Stellung der Befunde und ihrer Wertigkeit im Rahmen des toxikologischen Gesamtgeschehens. Grundsätzlich sind wir unserer Meinung nach berechtigt, die festgestellte *Verlängerung der Anspannungszeit*, das *Verhalten der Eiweißfraktionen* im elektrischen Feld, ferner die Störung *des Tiefensehens* und den *Komplex der subjektiven Erlebnisse* als Erscheinungen zu klassifizieren, die sich noch im *Vorfeld* der eigentlichen toxischen Vorgänge abspielen. Der Ausprägungsgrad ist so unterschwellig, daß er sich — teils infolge von Kompensationsmechanismen, teils durch rhythmische Unterbrechungen der Exposition — in einer deutlichen Symptomatik noch nicht widerspiegeln kann.

Bemerkungen zur Arbeitshygiene des Schwefelkohlenstoffes

Durch eine Differenzierung der erhobenen Befunde im Hinblick auf die APK konnte bewiesen werden, daß eine bis 8stündige Exposition in Werten bis 20 mg CS_2/m^3 Luft keine der von uns herausgestellten Veränderungen im Funktionsgefüge der untersuchten Personen hervorruft. Im Blut konnte in diesem Bereich kein Schwefelkohlenstoff nachgewiesen werden. Auf der anderen Seite wurde evident, daß durch längere als 5stündige kontinuierliche Exposition in APK von 20—100 mg CS_2/m^3 Luft die Menge des im Körper aufgenommenen Schwefelkohlenstoffes verifizierbare, am Rande der Norm stehende Vorgänge verursachen kann, die von Fall zu Fall als Vorstufe einer chronischen Intoxikation aufgefaßt werden müssen. Der CS_2-Blutspiegel bewegt sich in diesen Konzentrationen von 20—183 γ/Liter Blut. Aus diesen Feststellungen läßt sich ohne weiteres die grundsätzliche Forderung nach einer *maximal zulässigen Arbeitsplatzkonzentration von 20 mg CS_2/m^3 Luft begründen*. Als äußerste Konzession an dieses arbeitshygienische Postulat kann nach unseren Erfahrungen lediglich eine kurzfristige, 4—6mal periodisch wiederkehrende Tätigkeit innerhalb einer $7^1/_2$—8stündigen Schicht in Werten bis 80 mg CS_2/m^3 Luft verantwortet werden, wobei die Grund-APK um 20 mg $CS/_2m^3$ Luft liegen muß. Bei Erfüllung dieser Voraussetzungen fehlten in der Regel die beschriebenen Funktionsbeeinträchtigungen. Für die Arbeitstechnik ergeben sich aus dieser Beobachtung praktisch wichtige Konsequenzen.

Wir neigen ferner zu der Auffassung, daß sich die nach allgemeiner Überzeugung undurchschaubare individuelle Toleranz gegenüber Schwe-

felkohlenstoff durch aktuelle Arbeitsplatzstudien mit gleichzeitiger Analyse der APK unter ausreichender Kontrolle halten läßt. Dies geht sowohl aus den Untersuchungsergebnissen des CS_2-Umsatzes als auch aus dem pathophysiologischen Geschehen hervor. Der Schwerpunkt der praktischen arbeitsmedizinischen Maßnahmen ist demnach nicht in sog. Reihenuntersuchungen der Schwefelkohlenstoff-Gefährdeten zu erblicken, deren psychologischer Wert keineswegs unterschätzt werden darf, sondern in einer *konsequenten Überwachung der Luftverhältnisse am Arbeitsplatz*, die sich zur Vermeidung gesundheitlicher Nachteile *stets* in Werten *unter 20 mg CS/m³ Luft bewegen sollten*.

Zusammenfassung

1. Das Grundthema der vorliegenden Untersuchung bildet die Erforschung der Pathophysiologie des Schwefelkohlenstoffes unter betrieblichen Bedingungen, die durch eine wechselnde Exposition in Arbeitsplatzkonzentrationen von 10—100 mg CS_2/m^3 Luft bei einem energetischen Arbeitsaufwand von durchschnittlich 3800 cal/Tag charakterisiert wird.

2. Die Erarbeitung der Ergebnisse erfolgte teils experimentell, teils mit Hilfe zahlreicher Vergleichsuntersuchungen, indem die Befunde von 134 Personen, die einer wechselnden Begasung von CS_2 ausgesetzt waren, den Befunden einer arbeitstechnisch ähnlichen, jedoch in CS_2-freiem Milieu beschäftigten Gruppe gegenübergestellt wurden.

3. Verglichen wurden die Ergebnisse folgender diagnostischer Verfahren:

Spontane und gezielte Anamnese, anthropologische und konstitutionsdiagnostische Untersuchung, CS_2-Bestimmung im Blut, in der Ausatemluft und im Urin, EKG-Abnahme, Herzfunktionsprüfung nach Blumberger, Kreislauffunktionsprüfung nach Broemser-Ranke, neurologischer Status, elektrische Untersuchung der Muskel- und Nervenpunkte, Chronaximetrie, ophthalmoskopische Untersuchung, Untersuchung der Sehfunktion in 8 Qualitäten, Skiaskopie der Brustorgane, quantitative Bestimmung der Eiweißfraktionen im Serum, Blutbild und Urinanalyse.

An Hand ausreichenden Materials wird die Zuverlässigkeit der Büssingschen Destillationsmethode, die Schwenzer modifiziert hat, bewiesen. Außerdem wird auf die Brauchbarkeit einer Modifikation des Feiglschen „Spot-Testes" für praktisch-orientierende Untersuchungen hingewiesen.

4. Die CS_2-Bestimmung im Blut bietet sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht ein brauchbares diagnostisches Hilfsmittel. Die absolute Höhe des CS_2-Blutspiegels ist eine Funktion der Arbeitsplatzkonzentration und der Expositionszeit. Bis zu einer Begasung von etwa 4 Std verhält sich der CS_2-Blutspiegel zu diesen Komponenten linear.

Darüber hinaus machen sich Tendenzen einer beginnenden Sättigung bemerkbar. Dieser intensive Anteil, der vornehmlich die Menge des im Gewebe aufgenommenen Schwefelkohlenstoffes repräsentiert, kann durch Messungen der Elimination mit Hilfe von Blutbestimmungen in einem CS_2-freien Milieu quantitativ aufgeschlüsselt werden.

5. Das CS_2-Kollektiv zeigt im Gegensatz zur Vergleichsgruppe auffallende Unterschiede in einer Reihe von subjektiven Mißempfindungen, weiter Störungen beim stereoskopischen Sehen in die Nähe. Ferner können signifikante Abweichungen der Zeitwerte der Anspannungszeit des Herzens nachgewiesen werden, und schließlich quantitative Veränderungen der β-Globuline im Blut infolge einer spezifischen Vermehrung der Lipoidproteine. Die Wahrscheinlichkeit einer CS_2-Genese wird durch den Nachweis einer direkten quantitativen Abhängigkeit dieser Vorgänge von der Arbeitsplatzkonzentration erhärtet.

6. Die Erklärung dieser Funktionsabweichungen erfolgt in Anlehnung an die experimentellen Untersuchungen BÜSINGs über die elektive Affinität des Schwefelkohlenstoffes zum Nervensystem und zum Herzmuskel. Die Vermehrung der β-Globuline beruht auf einer Stoffwechselhemmung der Lipoide durch Schwefelkohlenstoff.

7. Die erwähnten pathophysiologischen Befunde werden ausschließlich bei Personen gefunden, die in Arbeitsplatzkonzentrationen über 20 mg CS_2/m^3 Luft arbeiten. Aus dieser Feststellung ergibt sich die Begründung für die Forderung nach einer maximalen Arbeitsplatzkonzentration von 20 mg CS_2/m^3 Luft. Weiter werden aus dem Gesamtergebnis der Untersuchungen einige praktische arbeitsmedizinische Konsequenzen abgeleitet.

Literatur

ANTWEILER, H. J.: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952. — BLUMBERGER, KJ.: Die Untersuchung der Dynamik des Herzens beim Menschen. Erg. inn. Med. **62**, 424 (1942). — BOBSIEN, K.: Untersuchung über die Aufnahme und Bindung von CS_2 an körpereigene Stoffe mit neuer Bestimmungsmethode. Arch. Gewerbepath. **1954**, 193—203. — BÜSING, K. H.: Die Bestimmung kleinster CS_2-Mengen im Blut. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **4**, 115—122 (1952). — BÜSING, K. H., u. W. SONNENSCHEIN: Die Bindung von Schwefelkohlenstoff in den Organen. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **3**, 65—69 (1954). — BUHR, G.: Zur Herzdynamik bei kardialen Links- und Rechtsinsuffizienzen. Z. Kreislaufforsch. **43**, 28—39 (1954). — DONZELOT, P., u. MENDE: Ergebnisse der Elektrophorese bei Erkrankungen des Herzens und des Kreislaufs. Presse méd. **1949**, 701. — FREY, R. G.: Die Beziehung zwischen Sehschärfe und Tiefensehschärfe. Wien. med. Wschr. **1953**, 436—438. — GRASSMANN, W., u. K. HANNIG: Beiträge zur Methodik der papierelektrophoretischen Serumanalyse. Klin. Wschr. **1954**, 838—846. — HARADA, M.: Problems of Industrial Medicine in the Viskose Rayon Industry in Japan. Tokyo 1954. — HEINEN, W., I. CZAJA, H. LOOSEN u. G. ZERLETT: Elektrophoretische Untersuchungen nach körperlicher Arbeit. Ärztl. Wschr. **1951**, 968—970. — HEYDT, A. VON DER: Schwefelkohlenstoffpolyneuritis. Nervenarzt **3**, 93—99 (1951). — Pathologie, Klinik und

Therapie der Schwefelkohlenstoffintoxikationen. Verh. dtsch. Ges. Arbeitsschutz **2**, 38—50 (1954). — KNIPPING, W., W. BOLT, H. VALENTIN u. H. VENRATH: Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken. Stuttgart: Ferdinand Enke 1955. — KRETSCHMER, E.: Körperbau und Charakter. 22. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — LEHMANN, G.: Praktische Arbeitsphysiologie. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — MALL, G.: Der Kohlehydratstoffwechsel der Konstitutionstypen. I. Mitt. Die Wirkung von Schilddrüsenhormon auf den Blutzuckerspiegel. Z. Neur. **171** (1941). — MÜLLER, L. R.: Über den Schlaf, 2. Aufl. Berlin u. München: Urban & Schwarzenberg 1948. — NESSWETHA, W.: CS_2-Gehalt im Blut unter betrieblichen Bedingungen. Referat v. 3. 3. 1953, Spinnfaser-AG, Kassel. — OETTEL, H.: Die maximale Arbeitsplatzkonzentration (= MAK-Werte) schädlicher Gase, Dämpfe und Staube. Berufsgenossenschaft **2**, (1954). — SCHETTLER, G.: Arteriosklerose. In Klinik der Gegenwart, Bd. 2. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1955. — SCHWENZER, K.: CS_2-Bestimmung im Blut. Ref. v. 3. 3. 1953, Spinnfaser-AG, Kassel. — SOUČEK, B.: Experimentální intoxikace sirouhlíkem. Pracovní lékařství **6**, 11 (1954). — TRENDELENBURG, W.: Der Gesichtssinn. Grundzüge der physiologischen Optik. In Lehrbuch der Physiologie. Berlin: Springer 1943. — TSCHERMAK, A. v.: Optischer Raumsinn. In BETHEs Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 12/2. Berlin: Springer 1931. — VIGLIANI, E. C.: L'intossicazione cronica da solfuro dicarbonico. Una statistica di 100 casi. Med. Lav. **37**, 165 (1946). — Carbon disulphide poisoning in Viscose Rayon factories. Brit. J. Industr. Med. **11**, 235 1954. — VIGLIANI, E. C., u. B. PERNIS: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die durch Schwefelkohlenstoff bedingte Atherosklerose. Arch. Gewerbepath. **4**, 190—201 (1955). — WUHRMANN, F., u. CH. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel 1952.

Dr. med. WILHELM NESSWETHA, Kelsterbach a. Main, Rüsselsheimer Straße 139

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 554—557 (1956)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag
(Vorstand: Prof. Dr. J. Teisinger)

Reaktion des Schwefelkohlenstoffes mit Proteinen

Von

Z. Mádlo und B. Souček, Prag

(Eingegangen am 8. März 1956)

In der letzten Arbeit haben wir darauf hingewiesen, daß der Schwefelkohlenstoff sich im Organismus mit Aminosäuren verbindet, wobei Dithiocarbamincarbonsäuren entstehen [Souček und Mádlo (1)]. Schon in unserer ersten Arbeit über den Abbau des CS_2 [Souček und Mádlo (2)] haben wir darauf hingewiesen, daß der CS_2 auch mit Aminogruppen einiger Proteine, hauptsächlich mit Albumin, reagiert. Diese Bindung haben unlängst auch Vigliani und Pernis durch die Verwendung des CS_2 mit Radioschwefel S^{35} nachgewiesen.

Die Reaktion des CS_2 mit Albumin (und γ-Globulin) haben wir noch weiter verfolgt und konnten nachweisen, daß bei dieser Bindung weitere SH-Gruppen in dem Molekül des Serumalbumins, also den Dithiocarbamincarbonsäuren ähnliche Produkte entstehen. Bei saurer Hydrolyse, reagiert aber das obengenannte Proteinprodukt anders als Dithiocarbamincarbonsäuren.

Versuchsmethodik

Der redestillierte CS_2 wurde in einer dunklen Flasche aufbewahrt. Aus diesem wurde eine gesättigte Wasserlösung zubereitet, aus der durch weitere Verdünnung die Lösungen vorbereitet wurden, die die geforderte Menge von CS_2 enthielten, und deren Konzentration nach Austreiben des CS_2 in die Absorptionslösung (Diäthylamin, Triäthanolamin, Kupferacetat in 95% Äthanol) colorimetrisch bestimmt wurde [Souček und Mádlo (1)].

Das Albumin und γ-Globulin wurden durch das Alkohol-Plasmafraktionierungsverfahren nach Cohn zubereitet.

Es wurde von Albumin eine 2%ige wäßrige Lösung und von γ-Globulin eine 2%ige Lösung in physiologischer NaCl-Lösung vorbereitet. Die aus diesen Proteinen vorbereiteten Lösungen wurden in gut geschlossenen Glascuvetten bei 37° C binnen 21—23 Std mit bekannten Mengen von CS_2 in verschiedenen Pufferlösungen (Phosphatpuffer nach McIlvaine und Veronalpuffer nach Michaelis) bei p_H 7,38—8,30 aufbewahrt. In einigen Fällen wurde die Reaktion des Albumins auch in physiologischer Lösung durchgeführt.

Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde aus einem aliquoten Teil der Reagensmischung der freie, d. h. nicht in die Reaktion eingetretene CS_2 mittels Stickstoffstrom vertrieben und colorimetrisch bestimmt. Im zweiten aliquoten Teil wurden mittels amperometrischer Titration mit Quecksilberchlorid nach KOLTHOFF, STRICKS und MORREN die SH-Gruppen festgestellt.

Der weitere Teil der Reagensmischung nach Austreiben des freien, nicht in die Reaktion eingetretenen CS_2, wurde einer sauren Hydrolyse unterworfen. Bei dieser wurde die 2 n Schwefelsäure im Verhältnis 1:1 der Reagensmischung zugefügt und das Gemisch 30 min bei 100° C warmgehalten. Der dabei frei gewordene CS_2 wurde mittels Stickstoffstrom in die Absorptionslösung getrieben. Bei allen diesen Versuchen wurde vor die Absorptionsvorlage eine mit 5% Bleiacetatlösung eingesaugte Watte vorgeschaltet, worin sich der eventuell freigewordene Schwefelwasserstoff auffängt, um keine falschen Resultate zu erhalten.

In allen Fällen wurden vergleichende Blindversuche durchgeführt.

Versuchsergebnisse

Alle ohne Proteinzugabe durchgeführten Blindversuche haben bewiesen, daß innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler eine wesentliche Reaktion des CS_2 mit den Komponenten der angewandten Reaktionsmedien nicht nachgewiesen werden kann.

1. In den Lösungen von p_H 7,38—8,30 und bei der Temperatur von 37° C reagiert der CS_2 mit Albumin beinahe vollkommen. Bei verwendeten Albuminkonzentrationen von 0,05—0,12 g in 5 ml und bei der Zugabe von 51—234 μg S haben binnen 21—23 Std 97—100% CS_2 mit Albumin reagiert. In der physiologischen Lösung reagieren dagegen unter denselben Bedingungen nur 30—40% von dem zugefügten CS_2 mit Albumin. Das γ-Globulin reagiert unter denselben Versuchsbedingungen mit CS_2 überhaupt nicht.

2. Nach der Reaktion des Albumins (0,1 g/5 ml) mit CS_2 im Phosphatpuffer von p_H 7,38 bei 37° C innerhalb von 23 Std wurde die Menge der mit Quecksilberchlorid titrierbaren SH-Gruppen etwa um 200% erhöht — z. B. von 3,76 bzw. 5,47 μg SH/ml auf 11,35 bzw. 16,23 μg SH/ml.

Tabelle 1

Substanz	Zugefügte Menge des CS_2 μg	Nach der Reaktionszeit von 23 Std bei 37° C wurde vom nicht in die Reaktion eingetretenen CS_2 vorgefunden μg	Nach Zufügung von Schwefelsäure und Erwärmung auf 100° C wurde von CS_2 vorgefunden μg
2% Albumin . .	28	0,5	0
2% γ-Globulin	28	22,5	2,5
Phosphatpuffer	28	25,0	2,0

3. Durch die Methode der sauren Zersetzung wurde festgestellt, daß das von Albumin und CS_2 resultierende Reaktionsprodukt sich durch die 2 n-Schwefelsäure bei 100° C während 30 min nicht zersetzt. Die Tabelle 1 gibt die Übersicht der Ergebnisse; zum Vergleich sind auch Versuche mit γ-Globulin und Phosphatpuffer angeführt.

Diskussion und Versuchsergebnisse

Das Albumin reagiert mit CS_2 in einem Medium, das durch seine Eigenschaften dem physiologischen sehr ähnlich ist, praktisch vollkommen. Demgegenüber reagiert das γ-Globulin mit CS_2 praktisch nicht. Es geht daraus hervor, daß die freien und der Reaktion mit CS_2 fähigen NH_2-Gruppen im Albuminmolekül derart gelagert sind, daß die Reäktion mit dem CS_2 stattfinden kann. Dagegen sind die NH_2-Gruppen im Globulinmolekül so gelagert, daß die Reaktion mit CS_2 entweder überhaupt nicht oder nur mit Hemmnissen sich verwirklichen kann.

Durch die Bindung des Albumins mit CS_2 entsteht ein Produkt, das mehr mit Quecksilberchlorid titrierbare SH-Gruppen enthält als das ursprüngliche Albumin. Dadurch sieht *diese Reaktion der Bindung* des CS_2 mit Aminosäuren ähnlich, bei welcher die Dithiocarbamincarbonsäuren entstehen.

Das Produkt der Reaktion des CS_2 mit Albumin wird im sauren Medium nicht zerlegt. Dadurch unterscheidet es sich von Dithiocarbamincarbonsäuren, die in einem Medium von p_H, das niedriger als 5 ist, sich leicht in CS_2 und Aminosäuren, aus denen sie entstanden sind, aufspalten [Souček und Mádlo (1)].

Aus den bisher durchgeführten Experimenten muß man schließen, daß der CS_2 im Organismus imstande ist, sich mit NH_2-Gruppen mancher Stoffe zu binden. Es dürften dies freie Aminosäuren oder aber auch Aminogruppen einiger höherer Peptide bzw. Proteine sein. Bei dieser Bindung entstehen Produkte, die SH-Gruppen enthalten.

Durch die Reaktion der Proteine mit CS_2 werden sich die Eigenschaften der in die Reaktion eingetretenen Substanzen gründlich ändern. Die Veränderung der basischen Aminogruppe NH_2 in eine saure SH-Gruppe muß einen gewissen, ja sogar einen grundsätzlichen Einfluß auf die in der Reaktion stehenden Substanzen haben. Es kann vorausgesetzt werden, daß die Toxicität des CS_2 gerade in der oben erwähnten Reaktion und in der Veränderung des Proteincharakters beruht. Man kann voraussetzen, daß einige Enzyme bzw. Enzymsysteme, durch die Wirkung des CS_2 soweit beeinflußt werden, daß sie unfähig sind, ihre normalen Funktionen zu verrichten und demzufolge eine Störung im Metabolismus des Organismus zu verwirklichen.

Zusammenfassung

Im Medium bei p_H 7,38—8,3 und bei 37° C bindet sich das Albumin mit Schwefelkohlenstoff quantitativ; das γ-Globulin dagegen reagiert unter denselben Bedingungen nicht. Bei der Bindung des Schwefelkohlenstoffes mit Albumin entstehen Produkte, die mit Quecksilberchlorid titrierbare SH-Gruppen enthalten. Die genannten Produkte sind durch die Wirkung der Schwefelsäure bei einer Temperatur von 100° C nicht zersetzbar; dadurch unterscheiden sie sich von den Dithiocarbamincarbonsäuren, die durch die Bindung des Schwefelkohlenstoffes mit Aminosäuren entstehen.

Die toxische Wirkung des Schwefelkohlenstoffes im Organismus beruht höchstwahrscheinlich in der Bindung des Schwefelkohlenstoffes mit Aminosäuren, die im Organismus eine bestimmte Rolle an einer bestimmten Stelle spielen, und in der Reaktion mit Aminogruppen einiger lebenswichtiger Enzymsysteme, die dadurch in ihrer Tätigkeit gehemmt werden.

Literatur

Cohn, E. J., L. E. Strong, W. L. Hughes, D. J. Mulford jr., J. N. Ashworth, M. Melin and H. L. Taylor: Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. J. Amer. Chem. Soc. **68**, 459 (1946). — Kolthoff, I. M., W. Stricks and L. Morren: Amperometric mercurimetric titration of sulfhydryl groups in biologically important substances. Analyt. Chemistry **26**, 366 (1954). — Souček, B., u. Z. Mádlo: (1) Dithiocarbamincarbonsäuren als Abbauprodukte des Schwefelkohlenstoffs. Arch. Gewerbepath. **14**, 511 (1956). — (2) Reakce sirouhlíku s aminokyselinami. Pracovní lék. **6**, 11 (1954). — Vigliani, E. C., u. B. Pernis: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die durch Schwefelkohlenstoff bedingte Atherosklerose. Arch. Gewerbepath. **14**, 190 (1955).

Ing. Z. Mádlo, Dr. B. Souček,
Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag 2, Karlovo nám. 32

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 558—578 (1956)

Aus dem Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund
(Direktor: Prof. Dr. G. Lehmann)

Untersuchungen über die Schädlichkeit des Schweißrauches kalkbasischer Elektroden

Von
K. Kellermann, Aachen,
G. Lehmann und H. Starlinger, Dortmund

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. Januar 1956)

Die Wirkung des beim Elektroschweißen entstehenden Rauches auf den Gesundheitszustand des Schweißers ist wiederholt der Ausgangspunkt zu Diskussionen gewesen. Doig und Duguid kamen auf Grund von umfangreichen klinischen Untersuchungen zu dem Schluß, daß es keine spezielle Schweißerkrankheit gibt. Dennoch entstanden vor einigen Jahren bei den Schweißern Befürchtungen, daß speziell der Rauch, der bei Verwendung kalkbasischer Elektroden entsteht, eine Gesundheitsgefährdung bewirken kann.

Die Zusammensetzung der in Frage kommenden kalkbasischen Elektroden hat sich im Zuge der Entwicklung bei fast allen Herstellern ziemlich weitgehend angeglichen. Es genügt daher zur Prüfung der Frage, wie weit die Befürchtungen der Schweißer begründet sind, das Fabrikat einer einzigen Firma zu untersuchen. Eine solche Elektrode enthält als wesentliche Bestandteile Kalkspat, Flußspat, Eisenpulver, Kieselsäure und Alkali, eventuell eine geringe Menge von Ti-dioxyd und Mangan.

Wir haben uns nun zu fragen, was aus diesen Mineralien beim Passieren des Lichtbogens werden kann. Die physikalische Chemie gibt uns die Möglichkeit, über die Wahrscheinlichkeit der Entstehung bestimmter Verbindungen Voraussagen zu machen. Für die zu planenden Tierversuche war es daher zunächst wichtig, auf physikalisch-chemischen Betrachtungen aufbauend Erörterungen anzustellen, mit welchen eventuell gefährdenden chemischen Stoffen zu rechnen ist.

Kennzeichnend für das Verfahren der Elektroschweißung ist die außergewöhnlich hohe Temperatur des Lichtbogens, unter dessen Einfluß die Ränder der metallischen Werkstoffteile zum Schmelzen kommen und ineinanderfließen. Die Schätzungen für die Temperatur des eigentlichen Lichtbogens bewegen sich zwischen 4000 und 6000° C. Man wendet dabei ein Temperaturgebiet an, das wesentlich oberhalb der Zustände liegt, unter denen normalerweise chemische Reaktionen studiert werden. Diese höchsten Temperaturen gelten allerdings nur für einen Teil der vorhandenen metallischen und mineralischen Stoffe. Der erhebliche Rest erreicht diese Höchsttemperaturen nicht, bleibt unterhalb der

Siedetemperatur, befindet sich aber weit oberhalb der Schmelzpunkte, so daß also leichtflüssige, niedrig viscose Metall- und Schlackentropfen entstehen, die auch nach dem Übergang der Materie von der Elektrode zum Werkstück trotz schneller Wärmeableitung noch einige Zeit in flüssigem Zustand bleiben. Das ist für den Prozeß wichtig, weil in diesem Zeitraum chemische Austauschreaktionen vor sich gehen können und sollen.

Ein Teil der durch die hohe Temperatur verdampften Materie gelangt aus dem Lichtbogenplasma in die umgebende Atmosphäre, kühlt sich dort ab und kondensiert zu mikroskopisch kleinen Partikeln, wodurch die Materie als Aerosol bzw. Rauch in den Raum gelangt. Die Anteile, denen durch die Energie des Lichtbogens eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes, aber unterhalb der Verdampfungstemperatur aufgezwungen wird, geben, soweit sie nicht chemische Umwandlungen erleiden, infolge ihres Dampfdruckes und vor allem auch auf dem Wege einer Thermodiffusion von nicht verdampften Teilchen ebenfalls zur Bildung von Rauch und Nebel Anlaß. Es ist zu erwarten, daß die chemischen Reaktionen dieser flüssigen Teilchen denen gleichen, die bei den hohen Temperaturen zu erörtern sind.

Im Lichtbogenplasma herrschen die höchsten Temperaturen. Hier können wir vollständige Dissoziationen in Atome annehmen. Wir haben demnach mit Dampf von elementarem Ca, Fe, Ti, Mn, K, Na, Si, C, O, F zu rechnen. Was sich bei der Abkühlung aus diesen dampfförmigen Elementen bildet, ist abhängig von den Affinitäten, die sich in den zu erwartenden Bildungswärmen ausdrücken. Hier interessiert nun vor allem, was aus dem atomaren Fluor wird und welche Umsetzungen eines entstandenen Fluorids mit anderen, in Reichweite befindlichen neuen Verbindungen zu erwarten sind. Stützt man sich auf die Bildungswärmen, so ergibt sich, daß die Alkali-Fluoride und das Ca-Fluorid primär entstehen, und daß Umsetzungen mit anderen Metallverbindungen, z. B. Al_2O_3, die zu flüchtigen Fluoriden führen könnten, nicht zu erwarten sind. Auch die Umsetzung des Ca-Fluorids mit Kieselsäure zu dem gasförmigen SiF_4 ist unter den gegebenen Verhältnissen nicht möglich. Das gleiche gilt auch für die Teilchen, die nicht erst auf dem Wege über die Atome gebildet wurden, sondern nur durch die Energie des Bogens über den Schmelzpunkt erhitzt wurden und mit anderen flüssigen und gasförmigen Verbindungen reagieren können. Dementsprechend können wir im Rauch einer kalkbasischen Elektrode die folgenden Verbindungen erwarten: die Fluoride des Calciums, Natriums und Kaliums, ferner die Oxyde von Si, Fe, Mn, Ca und eventuell Mg. Fluorwasserstoff als Primärbestandteil des Rauches ist ebensowenig zu erwarten wie Fluorwasserstoff als Sekundärprodukt aus der Hydrolyse von flüchtigen Fluoriden.

Die vorliegende Untersuchung sollte die Konzentration der festen Bestandteile, die unter sehr ungünstigen Arbeitsbedingungen beim Abbrennen kalkbasischer Elektroden in der Luft auftritt, ermitteln. Die chemische Prüfung dieses Staubes wurde weitgehend auf die nach den obigen Betrachtungen zu erwartenden gesundheitsschädlichen Substanzen beschränkt. Gleichzeitig sollte in einem sich über Monate erstreckenden Tierversuch die Wirkung des in Konzentration und Zusammensetzung bekannten Rauches auf den Gesundheitszustand von Ratten festgestellt werden.

Der experimentelle Teil der Arbeit wurde 1953/54 durchgeführt. Über die wichtigsten Ergebnisse wurde bereits auf der Großen Schweißtechnischen Tagung im Juni 1955 in Frankfurt berichtet.

Methode

Die Versuchsanordnung (Abb. 1) wurde so gestaltet, daß sie den praktischen Verhältnissen möglichst nahekam. Über dem Schweißtisch befand sich eine haubenförmige Entlüftungsanlage. Mit Hilfe einer Drossel konnte die Entlüftung variiert werden. Sie wurde so eingestellt, daß die Staubdichte am Arbeitsplatz größer war, als sie normalerweise in der Praxis bei guter Entlüftung zu sein pflegt. Der Schweißer, der unter diesen Entlüftungsbedingungen an dem Schweißtisch arbeitete, erhielt die Atemluft durch eine Frischluftmaske, um eventuelle Gesundheitsschäden zu vermeiden.

Um das Gas zu erhalten, das der Schweißer unter den beschriebenen Bedingungen einatmen würde, wurden die zu untersuchenden Gase in Nasenhöhe durch zwei Schläuche abgesaugt. Die Schläuche waren an einem Helm befestigt, den der Schweißer während der Arbeitszeit trug. An der Helmkuppel wurden die Gase aus den beiden dünneren Schläuchen in einem gemeinsamen weiten Schlauch vereinigt. Mit Hilfe eines T-Stückes wurde dieser Gasstrom teils einer Analysenanlage zugeführt, teils in die Rattenkäfige geleitet. Das der Analysenanlage zugeführte Gas wurde mit Hilfe einer Saugpumpe nach Passage einer Gasuhr durch einen Salicylsäurefilter und zwei Waschflaschen gesaugt. Die Menge der durchgesaugten Gase hängt bei dieser Anordnung vorwiegend von der Dichte des Filters und der Stärke der Saugpumpe ab. Sie betrug bei unserem etwa 4—5 mm dicken Salicylsäurefilter ungefähr 7 l/min. War das Filter schon dicht mit Staub besetzt, so war die durchgesaugte Gasmenge je Minute geringer.

Den Tierkäfigen wurden je Minute 10 Liter Gas zugeleitet. Da ein arbeitender Mensch etwa die gleiche Menge je Minute eingeatmet hätte, lag in unseren Versuchen die Gasentnahme je Minute in der gleichen Größenordnung wie der Luftverbrauch eines Schweißers. Die Verdünnung des Rauches durch seitlich herbeiströmende Luft mußte also etwa die gleiche sein und daher die abgesaugte Luft die Zusammensetzung haben, wie ein Schweißer sie unter den bestehenden Bedingungen eingeatmet hätte.

Der Tierstall bestand aus einem Holzschrank (110 × 110 × 50 cm) mit Glastüren, in den das Gas durch vier im Boden befindliche Löcher eingeleitet wurde und am oberen Ende durch drei Öffnungen entweichen konnte. Die Tiere befanden sich in 6 Drahtkäfigen, die in diesem Holzschrank untergebracht waren. Mit Hilfe der beschriebenen Anordnung konnten die Tierställe während des Schweißens mit einem kontinuierlichen, nicht als „Zug" spürbaren Gasstrom gefüllt werden. Durch die parallel angebrachte Analysenanlage ließ sich die Konzentration der festen

Stoffe in diesem abgesaugten Gas bestimmen und die festen Bestandteile des Gases zur späteren Analyse sammeln.

Neben dieser Versuchsanordnung wurde später noch eine zweite Abzugsvorrichtung dicht über dem Arbeitsplatz in Form eines Schirmes angebracht und die Gase in analoger Weise wie die in Nasenhöhe abgesaugten durch einen zweiten Tierstall und eine zweite Analysenanlage geleitet. Der Tierstall bestand ebenfalls aus einem dicht abzuschließenden Holzschrank, der halb so breit war wie der oben beschriebene. In diesem Schrank waren drei Rattenkäfige mit jeweils 6 Tieren untergebracht.

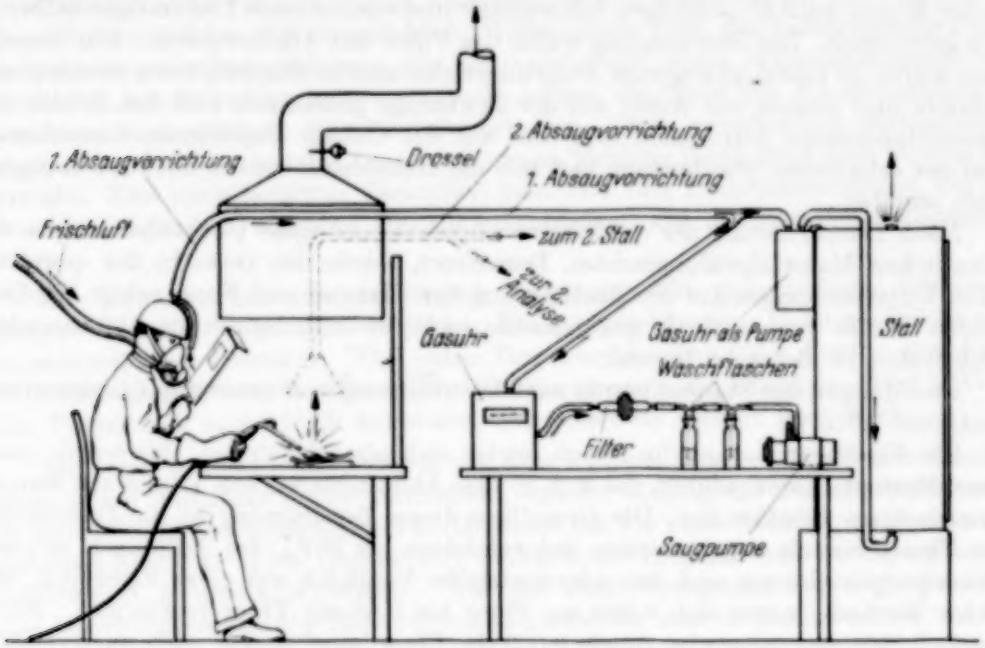


Abb. 1. Versuchsanordnung

Verschweißt wurden ausschließlich kalkbasische Elektroden. In dem Zeitraum von 11 Monaten wurde die FOX EV 50 der Firma Gebr. Böhler & Co. Aktiengesellschaft, Düsseldorf, und im Anschluß daran noch verschiedene andere kalkbasische Elektroden verschweißt. In der Praxis werden von einem Schweißer etwa stündlich 0,8—1 kg Elektroden verschweißt, je Arbeitsschicht also 6—7 kg. Wir paßten uns in unseren Versuchen diesen Gegebenheiten an und verschweißten täglich etwa die gleiche Menge. Die Stromstärke betrug durchschnittlich 220—260 A. Die Zahl der Elektroden richtete sich nach deren Durchmesser. Sie wurden in $6^1/_2$ Std — über den Tag verteilt — abgebrannt, und zwar: morgens 2 Std von etwa 6 bis 8 Uhr, mittags $2^1/_2$ Std von etwa 12—14,30 Uhr, nachmittags 2 Std von etwa 16 bis 18 Uhr.

Während der Schweißzeit wurden die Glastüren des Holzschrankes geschlossen und der entstehende Rauch wie oben beschrieben eingeleitet. Auf diese Weise befanden sich die Tiere sehr schnell in einer Gaszusammensetzung, wie sie der Schweißer ohne Frischluftmaske eingeatmet hätte, bzw. die Tiere des anderen Tierstalles in einer solchen, wie sie dicht über dem Werkstück herrschte.

Die Konzentrationsbestimmung der festen Teilchen für 1 m³ Luft und die chemische Analyse

Zum Sammeln der festen Bestandteile (Staub) wurde ein Salicylsäurefilter verwendet. Die Herstellung dieses Filters erfolgte nach der Beschreibung von

Gärtner. Die von Gärtner beschriebene Ebonit-Zelle eignete sich für unsere Zwecke nicht, deshalb benutzten wir den Ultrafiltrationsapparat nach Thiessen. Er hatte den Vorteil, daß man ohne Schwierigkeit nur die in Nasenhöhe des Schweißers abgesaugte Luft durch das Filter leiten und es einfach zusammenbauen und reinigen konnte. Die Kristalle wurden nach Einlage von drei Kupfergazenetzen (590, 105 und 590) zwischen die Gummiringe des Ultrafiltrationsapparates durch Ansaugen mit der Wasserstrahlpumpe zu einem Filter zusammengepreßt. Zur Herstellung der Filter, die einen Durchmesser von etwa 22 mm hatten, wurden ungefähr 1,5 g Salicylsäure verwendet. Die Filter wurden normalerweise viermal in der Woche nach $6^1/_2$stündiger Schweißzeit und einmal nach 13stündiger Schweißzeit gewechselt. Zur Bestimmung wurde das Filter mit Alkohol gelöst. Die Suspension wurde in einem gewogenen Zentrifugenglas abzentrifugiert, noch zweimal mit Alkohol und einmal mit Äther auf der Zentrifuge gewaschen und bei 50° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Aus dem auf der Gasuhr abgelesenen Gasvolumen und der erhaltenen Staubmenge ließ sich die Konzentration des Staubes in mg/m³ Luft angeben.

Nach Durchführung der qualitativen Analyse und einer Übersichtsanalyse des Staatlichen Materialprüfungsamtes, Dortmund, wurde das Gewicht der quantitativen Untersuchungen auf die Bestimmung von Mangan und Fluor gelegt, da diese beiden Stoffe eventuell als gesundheitsschädliche Substanzen in kalkbasischen Elektroden in Betracht kamen.

Das Mangan des Staubes wurde nach Überführung in Permanganat titrimetrisch bestimmt (Biltz).

Die Fluorbestimmung im Staub erwies sich als schwieriger. Sie wurde nach einer Methode durchgeführt, die sich in den Aluminiumwerken Lünen zur Rauchuntersuchung bewährt hat. Die Grundlage dieser Bestimmung ist die Destillation des Fluors mittels konzentrierter Schwefelsäure als SiF_4, das Auffangen in einer Zirkonpurpurinlösung und der colorimetrische Vergleich mit einer Eichreihe. Mit dieser Methode lassen sich 0,005 mg Fluor bis 0,08 mg Fluor bestimmen. Farbunterschiede, hervorgerufen durch 0,005 mg Fluor, sind gerade noch nachweisbar.

Von den gasförmigen Bestandteilen des erkalteten Rauches waren vor allem Kohlenoxyd und Fluorverbindungen von Interesse. Zur Fluorbestimmung wurde das von festen Bestandteilen befreite Gas durch zwei Waschflaschen mit Sodalösung geschickt. Die Flüssigkeit aus beiden Waschflaschen wurde vereinigt, mit Kalkmilch auf dem Wasserbad eingedampft und im Rückstand das Fluor nach der gleichen Methode bestimmt wie in den festen Bestandteilen. Im zweiten Versuch wurde auf die Fluorbestimmung im Waschwasser verzichtet und die Waschflaschen nur noch zur Prüfung der Filterdichtigkeit vorgeschaltet.

Zur CO-Bestimmung fand die Gasentnahme zu verschiedenen Tageszeiten und in verschieden langen Zeitabständen nach Beginn des Schweißens statt. Der kürzeste Zeitabstand nach Beginn des Schweißens war 10 min, der längste etwa $2^1/_2$ Std. Das Gas wurde in einem etwa 350 cm³ fassenden Rezipienten vor oder auch nach dem Salicylsäurefilter aufgefangen. Die CO-Analyse erfolgte nach einer Methode von Tausz-Jungmann. Die Methode beruht darauf, daß man das Gas bei erhöhter Temperatur über Jodpentoxyd leitet. Das vorhandene Kohlenoxyd reduziert dabei das Jodpentoxyd zu Jod, das in einem Perlrohr abgeschieden und nach dem üblichen Verfahren der Jodometrie bestimmt wird.

Tierversuche

Die Wirkung der Elektroschweißgase wurde an Inzuchtratten untersucht, die uns Herr Professor Dr. Druckrey, Freiburg, aus seiner Zucht zur Verfügung stellte. Es sollte der Einfluß dieser Gase auf den Gesundheitszustand der Tiere über

mehrere Generationen beobachtet werden. Im Versuch Nr. 1 wurden 23 Versuchstiere im Versuchsstall I und 23 Kontrolltiere im Kontrollstall zur Untersuchung herangezogen. Davon waren in beiden Ställen je 17 Tiere weiblichen und 6 Tiere männlichen Geschlechts. In den Versuchs- und Kontrollställen waren die Tiere verschiedener Altersstufen gleichmäßig verteilt. Sie wurden auf die gleiche Weise in je vier Drahtkäfigen in den bereits beschriebenen Holzschränken, die als Stall dienten, untergebracht. Der Stall der Kontrolltiere stand in einem benachbarten Raum, damit diese Tiere auf keinen Fall mit den Elektroschweißgasen in Berührung kommen konnten.

6 Monate nach Versuchsbeginn wurde ein zweiter Versuchsstall mit 18 weiteren Tieren in der gleichen Art eingerichtet. Während die Tiere des Versuchsstalls I eine Gaszusammensetzung erhielten, die der „Atemluft" eines Schweißers unter ungünstigen Arbeitsbedingungen entsprach, sollten die Tiere des Versuchsstalles II eine wesentlich stärkere Rauchzufuhr erhalten. Diese verschärften Bedingungen wurden durch Absaugen des Gases mit einem Trichter dicht über dem Werkstück erreicht. Erst nach längeren Versuchen fand sich eine Trichtereinstellung, bei der eine etwa zehnfach stärkere Rauchkonzentration wie in Nasenhöhe abgesaugt wurde.

Die Tiere wurden zweimal täglich gefüttert. Die morgendliche Fütterung bestand aus Mischkorn (Haferflocken, Mais, Haferkörnern, Gerste, Weizen und Sojaschrot) und Garnelen. Für jedes Tier wurden etwa 20 g Futter gerechnet. Nachmittags bekamen die Tiere Gemüse oder gequollenes Milchkorn (40 g je Tier). Das Futter war so reichlich bemessen, daß meist ein kleiner Rest blieb.

Die Tiere wurden jeden Morgen vor dem Füttern gewogen, die Beschaffenheit ihrer Zähne und ihres Felles kontrolliert und ihr sonstiges Verhalten beobachtet. In jedem Käfig befand sich eine Lauftrommel, die die Tiere freiwillig aufsuchen und verlassen konnten. Jede Umdrehung schloß einen Kontakt und wurde auf einem elektrischen Zählwerk registriert. Aus der Umdrehungszahl ließ sich die Wegstrecke errechnen, die die Tiere zurückgelegt hatten und die Rückschlüsse auf ihre Spontanmotilität erlaubte. Die Ablesung des Zählwerkes erfolgte bei allen Ställen während des ganzen Versuches jeden Morgen zur gleichen Zeit. Auf diese Weise wurden Durchschnittswerte der Spontanmotilität innerhalb von 24 Std erhalten. Daneben wurde zeitweise die Umdrehungszahl unmittelbar vor und nach Beendigung der Schweißperiode registriert, um das eventuell unterschiedliche Verhalten der Tiere während der Schweißperioden und in den Ruhezeiten zu erfassen.

Ergebnisse

Selbst unter den weitgehend konstant gehaltenen Arbeitsbedingungen waren Schwankungen in der Staubkonzentration nicht auszuschließen. Errechnet man den mittleren Staubgehalt der „Atemluft" aus 136 Einzelbestimmungen, so erhält man einen Wert von 34 mg/m³ Luft. Der mittlere Fehler dieses Mittelwertes beträgt $\pm$ 2 mg. Daß die beobachteten Schwankungen nicht etwa die Folge von Filterundichtigkeiten waren, ließ sich leicht durch die vorgeschalteten Waschflaschen beweisen.

Die Konzentration des Staubes dicht über dem Werkstück war natürlich viel höher zu erwarten. Es gelang jedoch erst nach verschiedenen Höhenänderungen, den Trichter so anzubringen, daß die durchschnittliche Konzentration der festen Bestandteile etwa zehnfach so hoch lag

wie in der „Atemluft". Bis jedoch die Einstellung gelang, war die Konzentration oft beträchtlich höher, zum Teil 30—70fach so hoch. Die durchschnittliche Konzentration betrug 377 mg/m³, der mittlere Fehler des Mittelwertes war hier ± 52 mg.

Der qualitative Kationentrennungsgang ergab als Hauptbestandteil Eisen, daneben Calcium, Mangan und Alkalien.

Die quantitative Manganbestimmung im Staub der FOX EV 50 ergab einen Gehalt von 3,5% ± 0,15%, bezogen auf das Trockengewicht der festen Bestandteile. Die Ergebnisse anderer kalkbasischer Elektroden lagen etwa im gleichen Bereich (Tabelle 1). Der Mangangehalt war dabei im Staub beider Absaugevorrichtungen gleich.

Tabelle 1

Elektroden	Prozentgehalt Mn
F	3,7
K	3,7
P	3,9
Oe	3,5
H	3,6
G	6,4
E	6,5
AW	3,9
AG	4,4
AGr	3,5
Kl	4,3

Tabelle 2

Elektroden	Prozentgehalt Fluor		
	Mittelwert	mittlerer Fehler des Einzelwertes	mittlerer Fehler des Mittelwertes
F	6,3	± 0,58	± 0,24
K	5,5	± 2,5	± 0,83
P	6,1	± 1,08	± 0,54
Oe	5,1	± 0,46	± 0,23
H	5,9	± 0,75	± 0,38
G	6,2	± 0,73	± 0,37
E	5,8	± 1,23	± 0,62
AW	5,1	± 0,75	± 0,38
AG	8,1	± 2,36	± 0,96
AGr	7,2	± 0,94	± 0,36
Kl	5,8	± 0,62	± 0,31

Der Mittelwert der Fluorbestimmung lag im Staub von FOX EV 50 bei 6,3 ± 0,24%. Die Werte der anderen kalkbasischen Elektroden lagen in der gleichen Größenordnung (Tabelle 2).

Eine Verschiedenheit des Fluorgehaltes bei den beiden unterschiedlich abgesaugten Staubproben der Analysenanlage I und II ließ sich nicht erkennen.

Die durchgeführten Calciumbestimmungen lagen im Mittel bei 12,3% CaO.

Vergleicht man die erhaltenen Werte mit denen, die Forssman und Thrysin für den Staub kalkbasischer Elektroden angeben, so muß man berücksichtigen, daß wir andere kalkbasische Elektroden untersucht haben als diese Autoren. Forssman und Thrysin haben mit austenitischen Elektroden gearbeitet, während in allen unseren Versuchen ferritische Elektroden verwendet wurden. In Mangan- und Calciumgehalten besteht gute Übereinstimmung. Groß ist dagegen der Unterschied des

Fluorgehaltes. Die Autoren betonen allerdings, daß bei den von ihnen untersuchten Elektroden eine starke Abhängigkeit der Staubzusammensetzung von der Stromstärke besteht. Bei 280—300 A erhalten sie eine Fluorkonzentration, die den von uns gefundenen Werten vergleichbar ist. Jedoch wurde in unseren Versuchen nur ganz ausnahmsweise mit derartig hohen Stromstärken gearbeitet. In der Regel wurde eine Stromstärke von 220—260 A verwendet.

F. Richter fand bei einer Elektrode des normalen Kb Xs-Typs 20,2% Fluor. Ob hierbei Unterschiede im Elektrodenmaterial oder in der Entnahmetechnik eine Rolle spielen, ist zunächst nicht zu entscheiden.

In der alkalischen Waschflüssigkeit, die die abgesaugten Gase passieren mußten, nachdem sie von den festen Bestandteilen befreit waren, ließen sich nur Spuren von Fluor nachweisen (durchschnittlich je Kubikmeter durchgesaugte Luft 0,008 mg Fluor). Bei diesen geringen Fluormengen ist es durchaus möglich, daß es sich nicht um gasförmige Fluorverbindungen handelt, sondern um Spuren fester Substanz. Eine Menge von 0,008 mg Fluor entspricht 0,13 mg fester Substanz, eine Menge, die in die Waschflüssigkeit gelangen kann, ohne sichtbar zu werden. F. Richter weist das Vorhandensein von HF nach und vermutet daher größere Mengen als wir, ist aber auch der Meinung, daß sie praktisch keine Rolle spielen. Die Fluorbestimmungen wurden deshalb in unseren Versuchen in der Waschflüssigkeit nicht weiter durchgeführt, und die Waschflaschen wurden nur noch zur Prüfung der Filterdichtigkeit vorgeschaltet.

Füllte man ausgekochtes destilliertes Wasser in die Waschflaschen und gab etwas Methylrot als Indicator dazu, so schlug der Farbton der *zweiten* Waschflasche nach dem Filter bei der Absaugvorrichtung in Nasenhöhe gelegentlich vorübergehend von Gelb nach Rot um. Bei der zweiten Absaugvorrichtung mit Trichter schlug die Farbe in der zweiten Waschflasche bis auf eine Ausnahme bei allen angestellten Versuchen von Gelb nach Rot um. Die Farbe der ersten Waschflasche blieb bei beiden Absaugvorrichtungen stets unverändert gelb. Der gleiche Effekt trat auf, wenn statt des Salicylsäurefilters ein Wattefilter verwendet wurde. Die Ursache dieser Erscheinung konnte nicht geklärt werden.

Die Angaben über die gefundenen CO-Gehalte finden sich in Tabelle 3.

Obwohl die Gasentnahmen in verschiedenen Zeitabständen nach Beginn des Schweißens stattfanden, ließ sich kein Zusammenhang zwischen Schweißdauer und CO-Gehalt der Luft ermitteln. Der durchschnittlich erhaltene Kohlenoxydgehalt lag in der „Atemluft" bei 0,119‰. Da von den meisten Autoren 0,2‰ als zulässige Höchstgrenze angegeben wird, liegt der mittlere Kohlenoxydgehalt unter dieser Grenze. In Einzelproben kam er aber dem zulässigen Höchstwert recht nahe, ohne ihn jedoch je zu erreichen oder gar zu überschreiten. Anders

liegen die Verhältnisse in der durch den Trichter dicht über dem Arbeitsplatz abgesaugten Luft. Hier ist der durchschnittliche CO-Gehalt 0,194‰, überschreitet aber in einzelnen Fällen die Grenze von 0,2‰ beträchtlich.

Die Versuchstiere in dem Versuchsstall I zeigten in der ganzen Versuchszeit keinerlei auffälliges Verhalten. Das Fell war zunächst glatt und wurde im fortschreitenden Alter besonders bei den männlichen Tieren struppiger, unterschied sich aber in keiner Weise von dem der Kontrolltiere, die die gleichen Veränderungen erlitten. Die Zähne behielten ihre normale Pigmentierung, was von besonderer Bedeutung ist, da die Depigmentierung der Rattenzähne als ein empfindliches Kennzeichen für Fluorvergiftungen gilt.

Tabelle 3

CO-Gehalt der Atemluft		CO-Gehalt der Luft dicht über dem Arbeitsplatz	
Datum	‰ CO	Datum	‰ CO
26. 3. 54	0,039	1. 4. 54	0,258
1. 4. 54	0,163	2. 4. 54	0,47
2. 4. 54	0,17	7. 4. 54	0,15
4. 4. 54	0,16	8. 4. 54	0,10
7. 4. 54	0,16	8. 4. 54	0,15
8. 4. 54	0,11	12. 4. 54	0,256
8. 4. 54	0,072	13. 4. 54	0,233
12. 4. 54	0,052	14. 4. 54	0,20
13. 4. 54	0,102	20. 4. 54	0,13
14. 4. 54	0,12	23. 4. 54	0,098
23. 4. 54	0,119	26. 4. 54	0,145
26. 4. 54	0,084	27. 4. 54	0,31
27. 4. 54	0,13	6. 5. 54	0,23
5. 5. 54	0,11	7. 5. 54	0,14
7. 5. 54	0,13	12. 5. 54	0,157
12. 5. 54	0,157	17. 5. 54	0,158
17. 5. 54	0,18	18. 5. 54	0,11
20. 5. 54	0,157	20. 5. 54	0,157
22. 5. 54	0,136	22. 5. 54	0,131
24. 5. 54	0,08	24. 5. 54	0,14
25. 5. 54	0,06	25. 5. 54	0,16
1. 6. 54	0,13	31. 5. 54	0,08
		1. 6. 54	0,50
Mittelwert	0,119	Mittelwert	0,194

Die Freßlust der Tiere blieb durch die Versuche unbeeinträchtigt. Wie man aus den Abb. 2 und 3 erkennt, lassen auch die Durchschnittsgewichte der männlichen und weiblichen Tiere im Vergleich zu den entsprechenden Kontrolltieren keine Besonderheit erkennen. Lediglich bei den Jungtieren, die ein Vierteljahr nach Beginn des Versuches im Versuchsstall I geboren wurden, war der Gewichtsanstieg flacher als bei den entsprechenden Kontrolltieren (Abb. 4). Der Unterschied wird noch auffälliger, wenn man berücksichtigt, daß das Durchschnittsgewicht der Kontrolltiere aus dem Gewicht von 4 männlichen und 4 weiblichen Tieren errechnet wurde, das der Versuchstiere aus dem von 7 weiblichen und 11 männlichen Tieren. Wegen der größeren Zahl männlicher Tiere hätte die Kurve der Versuchstiere bei gleich guter Entwicklung steiler ansteigen müssen als die der Kontrolltiere. Allerdings muß man sagen, daß im Kontrollstall die Zahl der Jungtiere, die von einer Mutter gesäugt wurden, wesentlich geringer war als im Versuchsstall. Da jedoch nach dem Abstillen das Durchschnittsgewicht bei beiden

Gruppen gleich war, ist nicht anzunehmen, daß die größere Tierzahl je Muttertier noch einen Einfluß auf die spätere Entwicklung hatte. Eine schlechtere Futterversorgung war bestimmt nicht die Ursache, da entsprechend der Tierzahl und mit einem Überschuß gefüttert wurde.

Errechnet man aus der Umdrehungszahl der Trommel die Spontanmotilität der Tiere, so kann man feststellen, daß die Kontrolltiere täglich bedeutend mehr gelaufen sind als die Versuchstiere (Abb. 5 und 6). Bei

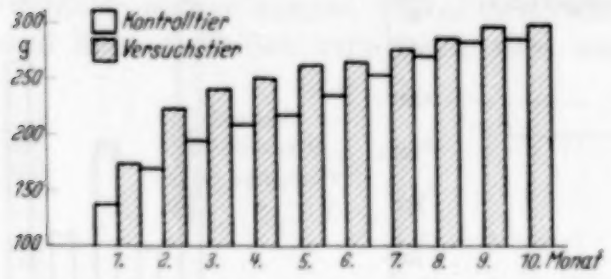


Abb. 2. Durchschnittsgewicht der männlichen Ratte

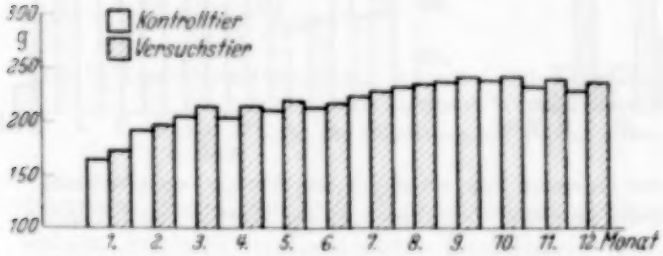


Abb. 3. Durchschnittsgewicht der weiblichen Ratte

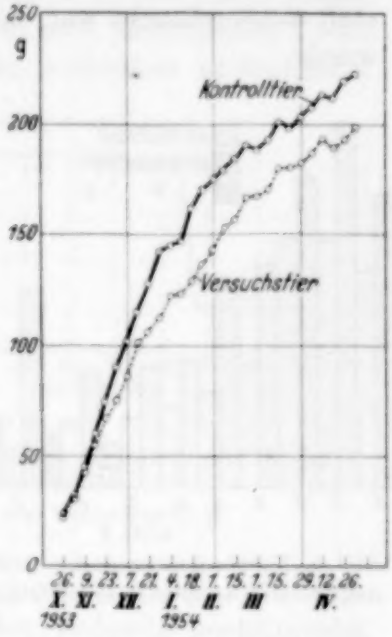


Abb. 4. Durchschnittsgewicht der Jungratte, errechnet aus Werten einer Woche

der Unterteilung der Gesamtlaufzeit in Schweiß- und Ruhezeit findet man, daß sowohl die Kontrolltiere als auch die Versuchstiere während der Schweißstunden weniger gelaufen sind als in der Ruhezeit (Abb. 7). Man konnte schon durch Beobachtung der Tiere feststellen, daß sich die Versuchstiere während des Schweißens äußerst ruhig verhielten. Weshalb auch die Kontrolltiere während der Schweißzeit weniger gelaufen sind als sonst, ist nicht geklärt. Es mag sein, daß zum Teil die Schweißzeiten mit den Freßzeiten zusammenfielen, denn es wurde morgens und auch nachmittags vor Beginn des Schweißens gefüttert. Vielleicht sind aber auch die Kontrolltiere durch den Lärm gestört worden, den der Elektroschweißgenerator verursachte, der im gleichen Raum aufgestellt war, in dem sich die Ställe der Kontrolltiere befanden.

Die in größeren Zeitabständen angefertigten Blutbilder von Kontroll- und Versuchstieren wiesen keine Abweichung der Versuchstiere vom Normalen auf.

Bei den Jungtieren des Versuchsstalles I traten im Alter von 1/4 Jahr spontan ohne ersichtlichen Grund Nasenschleimhautblutungen auf. Nach etwa 14 Tagen heilten diese ab, wiederholten sich aber in leichterer Form bis zur Beendigung der Versuche häufig. Im Kontrollstall wurden bei den Jungtieren ebenfalls einige Male Nasenschleimhautblutungen beobachtet. Hier waren sie offenbar die Folge einer starken Abkühlung, die durch den Einbau eines Ventilators in den Raum, in dem der Tierstall untergebracht war, hervorgerufen wurde.

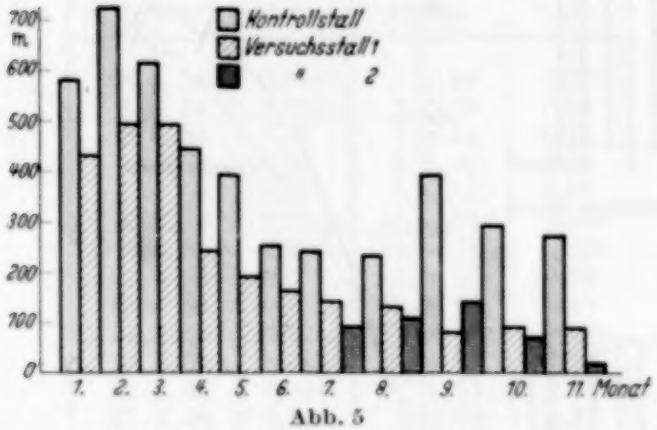


Abb. 5

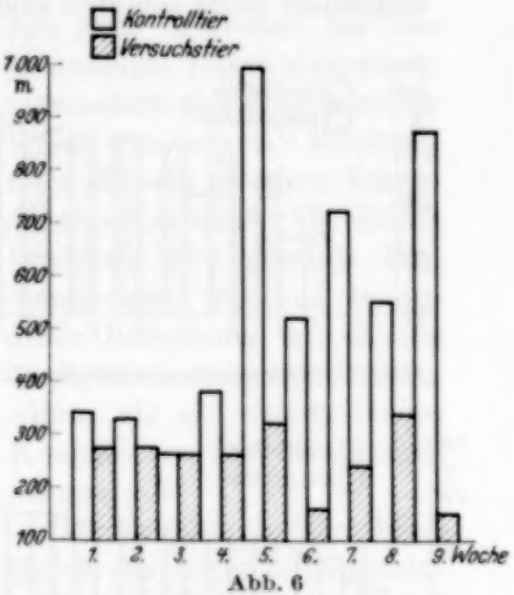


Abb. 6

Abb. 5. Durchschnittsweg des Alttieres an einem Tag, errechnet aus Werten von 4 Wochen
Abb. 6. Durchschnittsweg der Jungratte an einem Tag, errechnet aus Werten von 7 Tagen

Zur Prüfung, ob die Elektroschweißgase der kalkbasischen Elektroden einen Einfluß auf die Fortpflanzungsfähigkeit haben, wurden nach einer Versuchszeit von 2 Monaten aus dem Kontrollstall und aus dem Versuchsstall I je zwei Paare zusammengesetzt. Beide Kontroll- und beide Versuchstiere warfen fast zur gleichen Zeit Junge. Im Versuchsstall wurden insgesamt 20 Ratten geboren, im Kontrollstall nur 11. Die Jungtiere blieben bis zum Abstillen bei den Muttertieren und wurden nach drei Wochen von ihnen getrennt. Die Entwicklung der jungen Versuchstiere verlief völlig normal, nur ihre Gewichtskurve stieg — wie bereits oben erwähnt — flacher an. Im Alter von 6 Monaten wurden diese Tiere, die im Versuch geboren und aufgezogen worden waren, gepaart. Aber auch bei dieser Generation ließ sich kein Unterschied in der Fortpflanzungsfähigkeit erkennen. Im Kontrollstall bekamen von 3 weiblichen Tieren 2 Tiere Junge, im Versuchsstall I warfen von 7 weiblichen Tieren 5 Tiere Junge.

Während der Versuchszeit von 11 Monaten starb kein Tier aus dem Kontrollstall. Aus dem Versuchsstall I starben spontan in diesem Zeitraum 3 Tiere. In dem Versuchsstall II mit den extremen Bedingungen

überlebten dagegen von 18 Versuchstieren nur 3 den Versuch, obwohl die Versuchsdauer bedeutend kürzer war (Abb. 8). Das Massensterben trat in diesem Versuchsstall nach einer ungewöhnlich hohen Staubkonzentration (2,8 g/m³) auf, die durch falsche Trichtereinstellung versehentlich erreicht wurde.

Die gestorbenen Tiere wurden von Herrn Professor Dr. Boemke im Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Dortmund histologisch untersucht. Da bei den gestorbenen Tieren nicht genau ermittelt werden konnte, wieviel Zeit zwischen dem Eintritt des Todes und dem Auffinden verstrichen war, wurden außerdem anscheinend

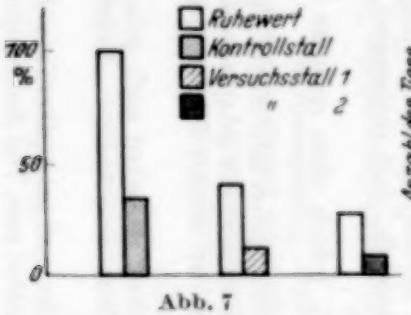


Abb. 7

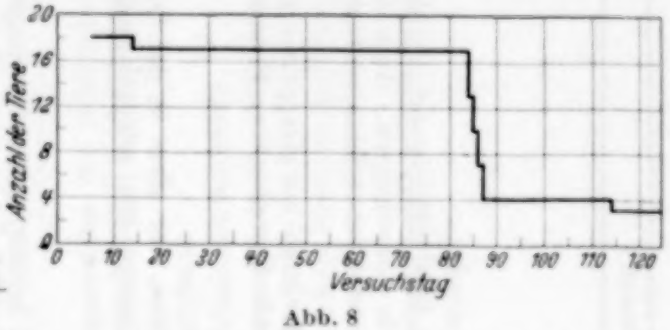


Abb. 8

Abb. 7. Durchschnittsweg der Altratte während einstündiger Schweiß- und Ruhezeit, errechnet aus Werten von 4 Wochen

Abb. 8. Zahl der überlebenden Versuchstiere aus Versuchsstall II

gesunde Versuchs- und Kontrolltiere getötet und sofort im Pathologischen Institut untersucht. Hierdurch wurden Befunde postmortaler Natur und Veränderungen, die in keinem Zusammenhang mit den Versuchen standen, ausgeschlossen. Das erste Versuchs- und Kontrolltier wurde nach 5 Monaten Versuchsdauer getötet und histologisch untersucht. Bis zur Beendigung der Versuche wurden 5 weitere Versuchs- und 4 Kontrolltiere getötet und untersucht.

Bei allen Versuchstieren fanden sich erwartungsgemäß in der Lunge starke Eisenpigmentablagerungen. Die Untersuchung von fast allen Organen (Trachea, Oesophagus, Herz, Milch, Leber, Niere, Gehirn, Rückenmark) ließ keinen Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren erkennen. Lediglich im Magen-Darmkanal fand man bei einer Gegenüberstellung von getöteten, scheinbar gesunden Versuchstieren aus dem Versuchsstall I und Kontrolltieren einen Unterschied (Tabelle 4). Alle getöteten Versuchstiere aus dem Versuchsstall I zeigen im Magen-Darmtrakt, vorwiegend im Dünndarm, leicht entzündliche Veränderungen der Schleimhaut, die in keinem Fall als Todesursache anzusprechen waren und offenbar das Allgemeinbefinden der Tiere wenig beeinflußten. Die Versuchstiere aus Versuchsstall II, die schon nach kürzerer Versuchszeit starben, wiesen entsprechende Veränderungen

Tabelle 4

Organ	Kontrolltiere	Tiere aus Versuchsstall I	Tiere aus Versuchsstall II
Magen	1. Frei von krankhaften Befunden 2. Desgleichen 3. Desgleichen 3a. Desgleichen 4. Desgleichen	1. *Kein auffälliger Befund 2. *Desgleichen 3. Desgleichen 4. Desgleichen 5. Im Schleimhautbereich ziemlich reichlich gelapptkernige Leukocyten, darunter vielfach eosinophile Granulocyten. Auch das dem Magen ansitzende Fettgewebe erscheint stellenweise leukocytär durchsetzt 6. Unter dem Epithel vielfach dichte Infiltrate aus gelapptkernigen Leukocyten, darunter viele eosinophile Granulocyten. Entzündliche Prozesse in Magenwandung! 6a. *Ohne krankhafte Veränderungen 7. In den Magenwandungen stellenweise, vor allem in der Submucosa, ziemlich dichte Ansammlungen von gelapptkernigen Leukocyten. Leichte Gastritis 8. Ohne krankhaften Befund	1. Kein krankhafter Befund 2. Desgleichen 3. Desgleichen
Dünndarm	1. Nur geringfügige Infiltration 2. Frei von krankhaften Befunden 3. Mangelhafte Kernfärbbarkeit der oberen Schleimhautabschnitte bei fehlender cellulärer Reaktion, offenbar infolge kadaveröser Veränderungen 3a. Frei von krankhaften Befunden	1. *Schleimhaut völlig nekrotisch bei herdförmig dichter lymphocytärer Durchsetzung. Unwahrscheinlich, daß postmortal, da anderes Gewebe vorzüglich erhalten 2. *Völlige Nekrose der Schleimhaut, jedoch ohne celluläre Reaktion (auf Tier I verwiesen!) 3. Im Schleimhautbereich und in der Submucosa sehr dichte Rundzellenansammlungen, vereinzelt untermischt mit gelapptkernigen Leukocyten. Schleimhautepithel in den oberen Schichten zum Teil desquamiert 4. Ziemlich reichlich rundzellig infiltriert. Daneben auch gelapptkernige Leukocyten in oberen Schleimhautschichten. Mehrfach ist Schleimhautepithel desquamiert 5. Schleimhaut von reichlich Rundzellen und gelapptkernigen Leukocyten durchsetzt. Schleimhautepithel zum Teil desquamiert	1. Kein krankhafter Befund 2. Fortgeschrittene kadaveröse Veränderung mit völliger Ablösung der Mucosa 3. Kein krankhafter Befund

Tabelle 4 (Fortsetzung)

	4. Mangelhafte Kernfärbbarkeit des Schleimhautepithels und Desquamation desselben infolge Fäulnis	6. Auffällig ein erheblicher Mitosenreichtum im Bereich des Drüsenepithels. Im übrigen Schnitt frei von krankhaften Befunden 6a. *Partielle Desquamation und mangelhafte Kernfärbbarkeit des Schleimhautepithels infolge kadaveröser Veränderungen 7. Ohne krankhafte Veränderungen 8. Zeigt Desquamation der Schleimhautepithelien infolge kadaveröser Veränderungen	
Dickdarm	1. Nur geringfügige Rundzellinfiltration 2. Frei von krankhaften Befunden 3. Desgleichen 3a. Desgleichen 4. Desgleichen	1. *Ohne krankhaften Befund 2. *Stellenweise fäulnisbedingte Desquamation des Schleimhautepithels. Auch hier in umschriebenen Bezirken Schleimhaut nekrotisch 3. Gleiche Veränderungen wie im Dünndarm 4. Epithel-Desquamation in oberen Schleimhautschichten 5. Schleimhautepithel zum Teil desquamiert, im Schleimhautbereich ziemlich reichlich Rundzellen 6. Partielle Ablösung der Schleimhaut infolge Fäulnisveränderungen. In erhaltenen Abschnitten häufig mangelhafte Kernfärbbarkeit 6a. *Wie im Dünndarm 7. Mangelhafte Kernfärbbarkeit mit Desquamation des Schleimhautepithels infolge Fäulnisveränderungen 8. Dasselbe wie im Dünndarm	1. Alle Wandschichten zeigen eine fehlende Kernfärbbarkeit, so daß es sich offenbar um Fäulnisvorgänge handelt 2. Im Schleimhautbereich kadaveröse Veränderungen mit Desquamation der Schleimhaut und mangelhafter Kernfärbbarkeit 3. Kein krankhafter Befund

* = Gestorbene Tiere

— trotz erheblich höherer Rauchkonzentration — nicht auf. Alle untersuchten Tiere zeigten eine eitrige Bronchitis. Es handelt sich also bei den Schleimhautveränderungen um ausgesprochen chronische Erscheinungen, bei denen die Dauer der Einwirkung eine größere Rolle spielt als die Konzentration des Rauches.

Der Staub, den die Tiere einatmeten, daneben aber auch mit dem Futter aufnahmen, das durch den Schweißrauch verunreinigt war, enthält, wie die angegebenen Analysen zeigen,

24,7% Fe
3,5% Mn
6,3% F
12,3% CaO

Die Staubmenge, die von den Tieren aufgenommen wurde, läßt sich nicht ermitteln, wohl aber läßt sich ein Maximalwert berechnen, der sich aus der Annahme ergibt, daß der gesamte in die Käfige gelangende Staub von den behandelten Tieren aufgenommen wurde. Dieser Maximalwert ist sicher erheblich größer als der tatsächlich aufgenommene Wert. Es ergibt sich je Tag und Tier etwa

1,0 mg Fe
0,14 mg Mn
0,28 mg F
0,5 mg CaO

Um die Möglichkeit einer Vergiftung zu beurteilen, vergleichen wir diese Zahlen, die sicher über den tatsächlich aufgenommenen Mengen liegen, mit den Angaben in der Literatur.

In bezug auf Eisen liegen die maximal aufgenommenen Mengen unter den therapeutisch verwendeten, wobei sich die therapeutischen Dosen ebenfalls auf eine sehr lange dauernde Anwendung beziehen. Eine Giftwirkung des Eisens ist also a priori nicht zu erwarten.

Die pro die aufgenommene Manganmenge liegt sicher unter 0,14 mg und liegt damit um ein hohes Vielfaches niedriger als die Manganmenge, mit der im Tierversuch Magen- und Darmerscheinungen hervorgerufen werden könnten.

Bei der chronischen Darreichung könnte man am ehesten an zentralnervöse Erscheinungen denken. Tierexperimentelle Versuche chronischer Manganvergiftung sind häufig durchgeführt worden. Es ist in vielen Fällen nicht gelungen, die beim Menschen als Folge chronischer Manganeinwirkung bekannten zentralnervösen Erscheinungen hervorzurufen. In den Experimenten, in denen es gelang, war die Konzentration tausendfach größer, als sie in unseren Versuchen maximal gewesen sein könnte. Die Beobachtung des Verhaltens unserer Tiere und die

histologische Untersuchung ergaben keinerlei Anhaltspunkte, die auf eine derartige Schädigung hinwiesen, obwohl hierauf besonders geachtet wurde.

Bei den Versuchstieren der beiden Ställe I und II wurden Manganbestimmungen in der Organasche durchgeführt (Tabelle 5).

Tabelle 5

	Mn-Gehalt in Prozent, bezogen auf das Gewicht der Asche			
	Knochen	Leber	Nieren	Lungen
Kontrolltiere	0,0004	0,013	0,00094	0,029
Tiere des Versuchsstalls I .	0,0004	0,015	0,012	0,050
Tiere des Versuchsstalls II .	0,0006	0,021	0,011	1,00

In den Knochen findet sich eine geringe Vermehrung nur bei den mit hohen Staubmengen behandelten Tieren, ebenso in der Leber. Daß der Mangangehalt der Lunge nicht nur bei den mit hohen Konzentrationen behandelten Tieren, sondern auch bei den Tieren, die weniger als 0,14 mg je Tag aufgenommen haben, erhöht war, ist leicht verständlich, da es sich hier um den in der Lunge lagernden Staub handeln dürfte.

Ebenso sind die erhöhten Werte der Niere darauf zu beziehen, daß die Niere Ausscheidungsorgan auch für Mangan ist.

Die Manganbestimmungen wurden im Max-Planck-Institut für Eisenforschung, Düsseldorf, von Herrn Dr. Koch durchgeführt.

Die Fluoraufnahme der Ratten des Hauptversuches Nr. 1 lag je Tag sicher unter 0,28 mg. Vergleichen wir diese Zahl mit der Literatur, die Roholm zitiert, so ist festzustellen, daß Lamb und Mitarbeiter bei täglicher Fütterung von Ratten mit 3—6 mg Fluor, also mindestens der 10—20fachen Menge, die unsere Ratten bekamen, die ersten Vergiftungserscheinungen beobachteten. Kleinere Fluormengen haben erfahrungsgemäß eher eine stimulierende Wirkung. Schulz und Lamb gaben ihren Ratten eine Kost, die 0,05% Natriumfluorid enthielt, über 9 Monate. Die Ratten wuchsen besser als die Kontrolltiere, jedoch war die Fortpflanzung beeinträchtigt. Krasnow und Serle gaben eine Kost, die 0,0025%, also etwa den 20. Teil wie in dem Versuch von Schulz und Lamb enthielt, mit dem Ergebnis, daß die Ratten besser wuchsen als die Kontrolltiere.

Rechnet man die Angaben von Krasnow und Serle unter der Annahme einer Futtermenge von 12 g je Tag um, so ergibt sich eine Fluormenge von etwa 0,3 mg je Tag und Ratte, also eine Fluormenge, die sicher höher liegt als die, die unsere Ratten tatsächlich erhalten

haben. Es wäre also eher zu diskutieren, ob durch das Fluor eine wachstumsanregende Wirkung eintritt, als die Frage, ob es zu einer Schädigung durch Fluor gekommen ist.

Abb. 2 zeigt die Durchschnittsgewichtskurve der männlichen Tiere. Die den Versuchstieren entsprechenden Säulen sind durchweg höher als die der Kontrolltiere. Da der gleiche Unterschied aber bereits zu Beginn des Versuchs vorhanden war, können diese Unterschiede nicht auf ein schnelleres Wachstum unter der Wirkung von kleinen Fluormengen bezogen werden.

Bei den weiblichen Tieren in Abb. 3, die, wie erwähnt, zahlreicher waren als die männlichen Tiere, findet sich ebenfalls kein Hinweis auf ein schnelleres Wachstum unter der Einwirkung der Staubinhalation.

Nach allen vorliegenden Erfahrungen war also mit dem Auftreten von Fluorschäden nicht zu rechnen. Tatsächlich wurden auch keinerlei Beobachtungen gemacht, die auf eine Fluorvergiftung hätten zurückgeführt werden können. Es wurden insbesondere die Zähne gewissenhaft auf Entfärbungen kontrolliert.

In der Trockensubstanz der Organe wurden im Tierhygienischen Institut der Universität Freiburg folgende Fluormengen in mg/100 g Trockensubstanz festgestellt (s. Tabelle 6).

Tabelle 6

	Fluorgehalt der eingesandten Rattenorgane und -knochen in Milligrammprozent je 100 g Trockenmasse			
	Leber	Lunge	Niere	Knochen
Versuchstiere	3,05	1,95	4,20	136,0
	2,20	3,30	2,30	216,0
	2,10	2,55	2,93	117,0
Mittelwert	2,45	2,60	3,14	156,0
Kontrolltiere	2,65	1,47	3,45	73,0
	1,83	1,20	2,91	70,0
	1,92	1,56	2,25	58,0
Mittelwert	2,13	1,41	2,87	67,0

Es wurden jeweils drei Proben untersucht, die Organmasse von Tieren der gleichen Versuchsreihe enthielten. Die gefundenen Mittelwerte zeigen, daß eine Zunahme des Fluors in Leber und Niere unsicher ist. Sicher dürfte sie in der Lunge und vor allem im Knochen sein, wo der Durchschnittsgehalt mehr als doppelt so hoch gefunden wurde als bei den Kontrolltieren.

Vergleicht man die gefundenen Werte mit Fluorbestimmungen anderer Autoren bei Normaltieren, so liegen unsere Organwerte, und zwar auch die der Kontrolltiere, relativ hoch. In den Knochen der Kuh fanden CHANG und Mitarbeiter Mengen, die mit unseren Kontrollwerten ungefähr übereinstimmen. Aus einem erhöhten Fluorwert im Knochen kann keinesfalls auf das Vorliegen einer Vergiftung geschlossen werden. Dies zeigt z. B. die Tatsache, daß Wassersäuger Fluorkonzentrationen im Knochen aufweisen, die ein Vielfaches des Wertes unserer Versuchstiere betragen.

Allen von verschiedenen Autoren bzw. mit verschiedenen Methoden erhaltenen Angaben über den Fluorgehalt der Organe muß man im übrigen mit einer großen Reserve gegenüberstehen, da die Fluorbestimmungsmethoden auch heute noch erhebliche Schwierigkeiten bereiten.

Von den aufgenommenen Ca-Mengen sind Vergiftungserscheinungen mit Sicherheit nicht zu erwarten. Am ehesten wäre an Verätzungen der Nasenschleimhaut durch Calciumoxyd bzw. -hydroxyd zu denken. Wie erwähnt, sind zwar in den Versuchsställen bei Jungtieren Nasenschleimhautblutungen aufgetreten. Da diese aber — wenn auch seltener — ebenfalls bei den Kontrolltieren beobachtet wurden, ist es wenig wahrscheinlich, daß sie auf eine Calciumwirkung zu beziehen sind. Außerdem würde die ausgeatmete CO_2 ausreichen, um mehr als die zehntausendfache Menge des eingeatmeten CaO zu $CaCO_3$ zu binden.

Schlußbetrachtung

Durch die Betrachtungen über die Vergiftungswahrscheinlichkeit ist der einzige erhobene histologische Befund, nämlich der des Auftretens von Entzündungserscheinungen in der Schleimhaut, vor allem des Dünndarms, nicht geklärt. Es ist mit Sicherheit auszuschließen, daß er auf Fluor beruhen kann. Die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um eine Manganwirkung handelt, ist gering. Es bleibt vor allem die Frage zu klären, ob sie durch das Eisen, das ja, selbst wenn es durch die Nase aufgenommen wird, zu einem erheblichen Teil in den Magen-Darmkanal gelangt, zustande kommen können.

Das Eisen dürfte im Rauch im wesentlichen als Fe_3O_4 vorliegen. Fe_3O_4 ist als solches schwer löslich. Es enthält zweiwertiges und dreiwertiges Eisen. Immerhin wird es unter der Einwirkung der Salzsäure des Magens zu einer teilweisen Umwandlung in Eisenchlorid kommen, und zwar dürfte es sich dabei im wesentlichen um zweiwertiges Eisen handeln.

Die allgemeine Erfahrung bei der Medikation mit anorganischen Eisenpräparaten, die ja früher durchaus gebräuchlich war, geht dahin,

daß therapeutisch wirksam nur zweiwertiges Eisen gefunden wird, während dreiwertiges Eisen zu lokalen Verätzungen der Schleimhäute führt und therapeutisch unwirksam ist. Es ist demnach nicht unmöglich, daß auch dreiwertiges Eisen in den Darm gelangt und hier eine Ätzwirkung ausübt.

Wenn diese Hypothese richtig ist, so hat man unter Umständen auch beim Menschen mit der Möglichkeit einer Ätzwirkung durch Eisenchlorid beim Schweißen zu rechnen, und zwar natürlich keineswegs nur bei kalkbasischen Elektroden, sondern bei allen Elektroden, ja sogar beim Autogenschweißen. Die gleiche Vermutung hat Hoschek kürzlich in seiner Arbeit „Über die Ursachen der Beschwerden der Elektroschweißer" ausgesprochen.

Die Behauptung, daß bei den Schweißern Gastritiden und ähnliche Erscheinungen häufiger auftreten als bei anderen Arbeitern, ist oft gemacht, aber auch oft bestritten worden. Wenn die angedeutete Möglichkeit einer Schädigung durch Eisen hierbei tatsächlich eine Rolle spielt, so muß ihr Auftreten von den Ventilationsbedingungen abhängen, und zwar im Durchschnitt sehr langer Zeiten, denn unsere Versuchsreihe II zeigt, daß kurzzeitige hohe Belastungen nicht zu solchen Veränderungen führen.

Die Frage, ob die Aufnahme von Fe_3O_4 tatsächlich zu Verätzungen und im Anschluß daran zu Entzündungserscheinungen führt, kann nur durch speziell darauf gerichtete Versuche geklärt werden.

Zusammenfassung

Es wurde die Konzentration der festen Bestandteile bestimmt, die unter sehr ungünstigen Arbeitsbedingungen beim Abbrennen kalkbasischer Elektroden in der Luft auftritt. Der Staub wurde auf solche Bestandteile untersucht, die auf Grund physikalisch-chemischer Betrachtungen zu erwarten waren und für einen eventuell gesundheitsschädlichen Einfluß in Frage kommen.

Die Wirkung dieses Rauches auf den Gesundheitszustand von Ratten wurde in einem sich über 11 Monate erstreckenden Tierversuch untersucht.

Die Konzentration der festen Bestandteile betrug in Nasenhöhe des Schweißers im Mittel von 136 Einzelbestimmungen 34 mg/m³ Luft. Der CO-Gehalt dieser Luft betrug 0,119‰. Der Mangangehalt des Staubes lag im Mittel bei 3,7, der Fluorgehalt bei 6,3%.

Die Ratten wurden durch besondere Versuchsanordnung täglich $6^1/_2$ Std einer Staubkonzentration ausgesetzt, wie sie in Nasenhöhe des Schweißers während der Arbeit bei sehr schlechter Entlüftung herrscht.

Die Tiere zeigten keinerlei auffälliges Verhalten. Freßlust, Zahnpigmentierung und Durchschnittsgewichte ließen ebenso wie die Fruchtbarkeit keine Abweichung im Vergleich zu den Kontrolltieren erkennen. Die Kurve des Gewichtsanstieges der Jungtiere, die ein Vierteljahr nach Versuchsbeginn im Versuchsstall geboren wurden, verlief allerdings etwas flacher. Lediglich die Spontanmotilität der Versuchstiere, errechnet aus der Umdrehungszahl von Lauftrommeln, war geringer als die der Kontrolltiere.

Von den 23 Versuchstieren, die die Luft aus der Nasenhöhe des Schweißers einatmeten, starben während der Versuchszeit von 11 Monaten 3 Tiere. Im Kontrollstall starb in diesem Zeitraum kein Tier.

Die histologische Untersuchung der gestorbenen und getöteten Versuchstiere ergab im Vergleich zu den Kontrolltieren als einzigen regelmäßigen Befund leichte entzündliche Veränderungen der Schleimhaut im Magen-Darmtrakt. Diese Erscheinungen waren aber in keinem Fall als Todesursache anzusehen und haben offenbar das Befinden der Tiere nur sehr wenig beeinflußt.

Als Ursache kommen weder der Fluor- noch der Mangangehalt des Staubes in Frage, da auch maximal aufgenommene Staubmengen die beiden Stoffe für eine derartige Schädigung nicht in ausreichenden Konzentrationen enthalten. Es bleibt bis zur Beendigung weiterer Versuche offen, ob der Eisengehalt des Staubes dafür verantwortlich zu machen ist.

Literatur

Biltz, H., u. W. Biltz: Ausführung quantitativer Analysen. Leipzig: S. Hirzel 1937. — Chang, C. Y., P. H. Philips, E. B. Hart and G. Bohstedt: Die Wirkung einer Fütterung von rohem Mineralphosphat auf den Fluorgehalt von Organen und Geweben von Milchkühen. J. Dairy Sci. **17**, 695 (1934). Zit. nach K. Roholm, Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Erg.-Werk Bd. 7, S. 1—62. — Doig, A. T., and L. N. Duguid: The health of welders. Factory Department, Ministry of Labour and National Service. London: H. Majesty's Stationery Office 1951. — Forssman, S., E. Thrysin u. G. Gerhardson: Untersuchungen von Rauch und Gasen beim Bogenschweißen im Hinblick auf ihre Gesundheitsgefahren. [Schwedisch.] Svetsen, Organ für Svetstekniska Föreningen **8**, Nr 4, 71—77 (1949). Gärtner, H.: Über die Mengenmessung und Untersuchung von Gewerbestauben. Münster: Aschendorffsche Verlagsbuchhandlung 1947. — Hoschek, R.: Über die Ursachen der Beschwerden der Elektroschweißer. Arch. Gewerbepath. **14**, 58 (1955). — Kellermann, K.: Gesundheitsfragen bei Lichtbogenschweißung, speziell in bezug auf die kalkbasischen Elektroden. Techn. Mitt. **45**, 183 (1952). Vgl. dort auch weitere einschlägige Literatur. — Kellermann, K., u. G. Lehmann: Rauche und Gase beim Schweißen mit kalkbasischen Elektroden. Vortr. der Großen schweißtechnischen Tagg Frankfurt a. M. 1955. Düsseldorf: Deutscher Verlag für Schweißtechnik; Braunschweig: Vieweg & Sohn 1955. — Krasnow, F., and A. Serle: J. Dent. Res. **13**, 239 (1933). — Zit. nach K. Roholm, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Werk Bd. 7, S. 1—62. — Lamb, A. R., P. H.

PHILIPS, E. B. HART and G. BOHSTEDT: Studies on fluorine in the nutrition of the rats. Amer. J. Physiol. **106**, 350 (1933). — MASSMANN, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die toxikologische Wirkung von Rauchen, die beim Schweißen mit kalkbasischen Elektroden entstehen. Arch. Gewerbepath. **14**, 291—310 (1956). RICHTER, F.: Die Zusammensetzung der Schweißrauche von kalkbasischen Elektroden. Schweißtechnik **5**, 356—360 (1955). — ROHOLM, K.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Werk Bd. 7, S. 1—62. — SCHULZ, J. A., u. A. R. LAMB: Die Wirkung von Fluor als Natriumfluorid auf das Wachstum und die Fortpflanzung von Albinoratten. Science (Lancaster, Pa.) **61**, 93 (1925). Zit. nach K. ROHOLM, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Werk Bd. 7, S. 1—62. — TAUSZ, J., u. K. JUNGMANN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 16, S. 810—814.

Prof. Dr. phil. K. KELLERMANN, Aachen, i. Fa. Gebr. Böhler & Co., Düsseldorf-Oberkassel, Hansa-Allee 321; Prof. Dr. med. G. LEHMANN und Dr. rer. nat. HILDE STARLINGER, Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund, Rheinlanddamm 201

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Physiologie und Pathophysiologie der Atmung

Von Prof. Dr. **P. H. Rossier**, Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, Zürich, Dr. **A. Bühlmann**, Zürich, und Priv.-Doz. Dr. **K. Wiesinger** †. Mit 59 Abbildungen. VII, 330 Seiten Gr.-8°. 1956. Ganzleinen DM 48.60

Inhaltsübersicht: Historische Einführung. — **A. Die normale Physiologie der Atmung.** I. Die Lungenatmung. — II. Das Blut als Träger der Atemgase. — III. Der Übergang der Atemgase aus den Alveolen ins Blut. — IV. Die Steuerung der Atmung. — V. Die Gewebeatmung. — VI. Die Cyanose. — **B. Untersuchungsmethoden der Lungenfunktion.** I. Spirometrie. — II. Nicht spirometrische Methoden zur Untersuchung der Lungenatmung. — III. Untersuchung der Blutgase. — IV. Kombinierte und zusätzliche Methoden. — V. Der Arbeitsversuch. — VI. Technik des Herzkatheterismus, Berechnungen und Normalwerte. — **C. Pathophysiologie der Atmung.** I. Synthese von Spirometrie und Blutgasanalyse. — II. Die Klassifikation der Lungeninsuffizienz. — III. Die Einteilung der Lungenfunktionsstörungen. — IV. Die Einteilung der verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie. — **D. Die Klinik der Lungeninsuffizienz.** I. Das chronische Cor pulmonale. — II. Eigentliche Lungenerkrankungen. — III. Beeinflussung der Atmung durch bestimmte Zustände des Körpers. — IV. Sauerstoffmangel- und Höhenatmung. — V. Atmung und Sport. — **E. Anhang. Formeln, Korrekturfaktoren, Reagentien, Tabellen. — Literatur** (nach Sachgebieten geordnet). — Sachverzeichnis.

Auf der normalen Physiologie der Atmung aufbauend gibt dieses Buch aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich eine Übersicht der pathophysiologischen Symptomatologie der Atemstörungen bei den verschiedensten Lungenerkrankungen wie auch über die Anpassungserscheinungen der Atmung an nicht lungenbedingte pathologische Zustände des Organismus. Dabei werden nicht nur die Lungenatmung im engeren Sinne, sondern auch der Transport der Atemgase mit dem Blut sowie Kreislauf und Herz mit ihren engen Beziehungen zur Atmung berücksichtigt. Diese Darstellung der Pathophysiologie der Atmung stellt die Verarbeitung eines Untersuchungsmaterials dar, das sich hinsichtlich Lungenfunktionsprüfung in einem Zeitraum von mehr als 25 Jahren und, was den Herzkatheterismus betrifft, während 8 Jahren angesammelt hat, von dem ein Teil in zahlreichen Einzelbeispielen dargestellt sowie in Tabellen-Schemata zusammengefaßt wird. Neben der Beschreibung der verschiedenen Methoden der Lungenfunktionsprüfung werden u. a. die die Klinik besonders interessierenden pathophysiologischen Probleme des Cor pulmonale, des Emphysems, des Asthma bronchiale, der Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, der Lungentuberkulose sowie die funktionellen Aspekte der verschiedenen thoraxchirurgischen Eingriffe und die künstliche Atmung ausführlich besprochen. Im Zuammenhang mit der Silikose wird auch die Bedeutung der funktionellen Untersuchungen für die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit dargestellt. Die Synthese der Untersuchungen mittels Spirometrie, Blutgasanalyse und Herzkatheterismus ermöglichte eine neue Einteilung der verschiedenen Formen der Lungeninsuffizienz, die ausführlich besprochen und mit ihren Gemeinsamkeiten und Abweichungen von der Klassifikation der deutschen und amerikanischen Autoren dargestellt wird.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany